

LÚCIA HELENA COUTINHO DOS SANTOS

Polineuropatia Distal Simétrica
em Crianças e Adolescentes com ***Diabetes***
Mellitus Insulinodependente

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

ORIENTADOR

Dr. Romolo Sandrini-Neto.

CO-ORIENTADORES

Dr. Ricardo Ranieri Seixas,

Dr. Isac Bruck,

Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres.

A meus pais, Renato e Maria Lázara,

ao Dr. Cat e

às crianças e adolescentes
que o tornaram possível.

AGRADECIMENTOS

Aos professores *Manoel Bomdespacho do Nascimento*, *Mitsuru Miyaki* e *Isac Bruck*. Por me conduzirem até aqui.

Ao professor *Romolo Sandrini-Neto*, pelo carinho e compreensão. A minha profunda admiração pelo seu respeito para com o paciente. Ao Dr. *Marcelo de Almeida Costa*, pelo incentivo e grande colaboração para a realização deste trabalho.

Várias foram as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho; a todos a autora expressa a sua gratidão, e de modo especial: Ao Dr. *Ricardo Ranieri Seixas*, pela realização dos estudos de condução nervosa e apoio em todas as etapas. À equipe multidisciplinar do Ambulatório de Diabetes do Hospital de Clínicas da UFPR (HC), pelo auxílio, particularmente à Dra. *Suely Keyko Kohara*. Ao Serviço de Oftalmologia do HC, particularmente ao Dr. *Francisco Grupenmacher*. Ao Serviço de Otorrinolaringologia do HC, particularmente às fonoaudiólogas *Gislaine R.M. Wemmes* e *Kátia Ribas*. Ao Dr. *Miguel Agulham*, pela realização das biópsias. À nutricionista *Cristiane Aparecida Azevedo*. Ao Dr. *Adyr Mulinari*, pelo empréstimo do palestesiômetro. Aos professores *Juarez Gabardo* e *Rui Pilotto* e à estatística *Tânia Sofiatti*, pelo empenho no estudo estatístico. À Dra. *Rosana Hermínia Scola* e à Dra. *Maria Aparecida Pachaly*, pelo fornecimento de importante material bibliográfico. À Dra. *Vera Maria de Cássia Vasbek*, Dr. *Dinarte José Giraldi* e Dr. *Jefferson Puppi Wanderley*, pela revisão cuidadosa e conferência final. Ao Dr. *Rubens Cat* e Dr. *Luiz Fernando Bleggi Torres*, pela realização cuidadosa do material fotográfico. Ao Dr. *João Caetano Marchesini*, pela confecção dos gráficos. Ao Departamento de Pediatria, particularmente ao serviço de enfermagem e às secretárias, que tornaram estes anos mais fáceis. Ao CNPq e à CAPES.

Enfim, a todas as pessoas que partilharam este período, e a Deus, pelos dons e oportunidade de usá-los.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE TABELAS	xiii
RESUMO	xv
SUMMARY	xvi

INTRODUÇÃO

A - DIABETES MELLITUS	1
B - NEUROPATIA DIABÉTICA	6
1 - Manifestações clínicas	8
2 - Patogênese da neuropatia diabética	11
3 - Estudos da condução nervosa na neuropatia diabética.	19
4 - Estudos da patologia da neuropatia diabética	20
OBJETIVOS	24

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

A - CASUÍSTICA	
1 - População de referência	26
2 - População de estudo	26
3 - Grupo controle	29
4 - Características da população de estudo	29
B - METODOLOGIA	
1 - Obtenção dos dados de anamnese	33
2 - Anamnese dirigida à detecção de alterações do sistema nervoso periférico	34
3 - Anamnese alimentar	34
4 - Anamnese para substâncias indutoras de neuropatias periféricas	35
5 - Consentimentos	35
6 - Exame físico	36
7 - Limiar de sensibilidade vibratória	39
8 - Condução nervosa	42
9 - Exame oftalmológico	43
10 - Audiometria tonal	43
11 - Pesquisa de albuminúria	43
12 - Pesquisa clínica de rigidez articular	44
13 - Biópsia do nervo sural	44
14 - Tratamento estatístico dos dados	47
15 - Aprovação para a realização da dissertação	51

RESULTADOS	52
1 - Dados de anamnese	53
2 - Avaliação neurológica	54
3 - Exame oftalmológico	63
4 - Exame de acuidade auditiva	64
5 - Pesquisa de albuminúria	64
6 - Pesquisa clínica de rigidez articular	64
7 - Comparação entre dados laboratoriais e polineuropatia distal simétrica, complicações microvasculares e rigidez articular	65
8 - Correlações	77
9 - Relação entre polineuropatia distal simétrica, complicações microvasculares, rigidez articular e duração do diabetes	77
10 - Dissociação do nervo sural	85
DISCUSSÃO	96
A - POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA DIABÉTICA	97
1 - Diagnóstico da polineuropatia distal simétrica	97
2 - Polineuropatia distal simétrica e duração do diabetes mellitus insulín dependente	111
3 - Polineuropatia distal simétrica e sexo, idade e idade de início do diabetes mellitus insulín dependente	112
4 - Polineuropatia distal simétrica e controle do diabetes mellitus insulín dependente	113
5 - Morfologia das fibras do nervo sural	116
B - FUNÇÃO AUDITIVA	119
C - COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES	120
1 - Nefropatia diabética	120
2 - Retinopatia diabética	122
D - RIGIDEZ ARTICULAR	123
E - POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA, COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES E RIGIDEZ ARTICULAR	125
CONCLUSÕES	127
ANEXOS	128
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	166

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

a	-	anos.
AMPNF	-	amplitude do potencial do nervo fibular.
AMPNS	-	amplitude do potencial do nervo sural.
DMID	-	diabetes mellitus insulínodépendente.
DMNID	-	diabetes mellitus não-insulínodépendente.
ECN	-	estudo da condução nervosa.
EN	-	exame neurológico.
F	-	feminino.
Hb glicos.	-	hemoglobina glicosilada.
K	-	potássio.
LSV	-	limiar de sensibilidade vibratória.
LT	-	lipídios totais.
M	-	masculino.
m	-	mês.
MMII	-	membros inferiores.
MSE	-	membro superior esquerdo.
MSD	-	membro superior direito.
MIE	-	membro inferior esquerdo.
MID	-	membro inferior direito.
n.	-	nervo.
na	-	sódio.
n.s.	-	não significativo.
NBT	-	"nitroblue tetrazolium".
P	-	percentil.
p	-	probabilidade.
PNDS	-	polineuropatia distal simétrica.
RG	-	registro geral.
s	-	desvio padrão.
!Sg	-	sanguíneo.
Sn	-	sintomas neuropáticos.
VCN	-	velocidade de condução nervosa.
VCNM	-	velocidade de condução nervosa motora.
VCNS	-	velocidade de condução nervosa sensitiva.
VCNNF	-	velocidade de condução nervosa motora do nervo fibular.
VCNNS	-	velocidade de condução motora nervosa sensitiva do nervo sural.
\bar{x}	-	média.
*	-	significativo ao nível de 5%.

LISTA DE FIGURAS

1	Palestesiômetro	40
2	Suporte para o bastão vibrador	40
3	Palestesiômetro	41
4	Micro-Bumintest®	45
5	Triagem para limitação de mobilidade articular	45
6	Límiar de sensibilidade vibratória no 5º e 2º quirodáctilos em ambos os membros superiores em indivíduos normais e diabéticos	57
7	Límiar de sensibilidade vibratória no 5º a 1º pododáctilos de ambos os membros inferiores em indivíduos normais e diabéticos	57
8	Relação dos pacientes diabéticos de 1 a 28 e a presença de alterações nos quatro parâmetros considerados para o diagnóstico da polineuropatia distal simétrica diabética	59
9	Frequência dos pacientes pertencentes aos estádios 0, 1 e 2 da polineuropatia distal simétrica diabética	60
10	Velocidade de condução nervosa e sensitiva em pacientes diabéticos e controles	60
11	Amplitude dos potenciais sensitivo e motor em diabéticos e controles	61
12	Velocidade de condução nervosa sensitiva e motora em indivíduos do grupo controle e pacientes diabéticos sem polineuropatia distal simétrica	61
13	Amplitude dos potenciais de ação sensitivo e motor em indivíduos do grupo controle e diabéticos sem polineuropatia distal simétrica	62
14	Velocidade de condução nervosa sensitiva e motora em indivíduos do grupo controle e pacientes diabéticos com polineuropatia distal simétrica	62

15	Amplitude dos potenciais sensitivo e motor em indivíduos do grupo controle e diabéticos com polineuropatia distal simétrica	63
16	Frequência de pacientes diabéticos com retinopatia	63
17	Frequência de pacientes diabéticos com microalbuminúria positiva	64
18	Frequência de pacientes diabéticos com rigidez articular	65
19	Comparação das médias global e do último ano de frutosemina entre pacientes diabéticos com e sem polineuropatia distal simétrica	66
20	Comparação da média global de hemoglobina glicosilada entre pacientes diabéticos com e sem polineuropatia distal simétrica	66
21	Comparação das médias global e do último ano de glicemia de jejum entre pacientes com e sem neuropatia distal simétrica	67
22	Comparação das médias global e do último ano de glicosúria de 24 horas entre pacientes com e sem polineuropatia distal simétrica	67
23	Comparação das médias global e do último ano de lipídios totais entre pacientes diabéticos com e sem polineuropatia distal simétrica	68
24	Comparação das médias global e do último ano de colesterol entre pacientes diabéticos com e sem polineuropatia distal simétrica	68
25	Comparação das médias global e do último ano de triglicerídios entre pacientes diabéticos com e sem polineuropatia distal simétrica	69
26	Comparação das médias global e do último ano de frutosemina entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares	70
27	Comparação da média global de hemoglobina glicosilada entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares	70
28	Comparação das médias global e do último ano de glicemia de jejum entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares	71

29	Comparação das médias global e do último ano de glicosúria de 24 horas entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares	71
30	Comparação das médias global e do último ano de lipídios totais entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares	72
31	Comparação das médias global e do último ano de colesterol entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares	72
32	Comparação das médias global e do último ano de triglicerídios entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares	73
33	Comparação das médias global e do último ano de frutosemina entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular	74
34	Comparação da média global de hemoglobina glicosilada entre pacientes com e sem rigidez articular	74
35	Comparação das médias global e do último ano de glicemia de jejum entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular	75
36	Comparação das médias global e do último ano de glicosúria de 24 horas entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular	75
37	Comparação das médias global e do último ano de lipídios totais entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular	76
38	Comparação das médias global e do último ano de colesterol entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular	76
39	Comparação das médias global e do último ano de triglicerídios entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular	77
40	Dissociação de fibras do nervo sural do caso 18	87
41	Dissociação de fibras do nervo sural do caso 6	88
42	Dissociação de fibras do nervo sural do caso 6	89
43	Dissociação de fibras do nervo sural do caso 27	90
44	Dissociação de fibras do nervo sural do caso 24	91
45	Dissociação de fibras do nervo sural do caso 6	92

46	Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 4	93
47	Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 6	93
48	Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 8	93
49	Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 11	93
50	Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 18	94
51	Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 24	94
52	Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 26	94
53	Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 27	94
54	Distribuição de fibras do nervo sural do tipo A e B e outros (C, D, E e F) do grupo controle e do presente estudo	95

LISTA DE QUADROS

1	Hipótese metabólica para a patogênese da neuropatia diabética. (Adaptado de GREENE et al. ⁹⁹)	16
2	Hipótese para a patogênese da neuropatia diabética envolvendo alterações metabólicas e microvasculares. (Adaptado de LOW ¹⁴⁰)	18
3	Prevalência de neuropatia periférica em crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus insulínoddependente	98

LISTA DE TABELAS

1 Aspectos clínicos da polineuropatia distal simétrica diabética	55
2 Estudo do limiar de sensibilidade vibratória e estimativas dos valores superiores calculados pelo intervalo de confiança a partir dos valores obtidos do grupo controle	56
3 Estudo da condução nervosa e estimativas dos valores inferiores calculados pelo intervalo de confiança a partir dos valores obtidos do grupo controle	58
4 Valores de r das correlações entre internações, duração, número de consultas, idade, início, idade de início, velocidade de condução nervosa do nervo fibular, amplitude do potencial do nervo fibular, velocidade de condução nervosa do nervo sural e amplitude do potencial de ação do nervo sural	78
5 Valores de r das correlações entre duração do diabetes, idade de início, sintomas neuropáticos, sinais neurológicos, limiar de sensibilidade vibratória, polineuropatia distal simétrica, retinopatia, nefropatia, rigidez articular, velocidade de condução nervosa do nervo fibular, amplitude do potencial do nervo fibular, velocidade de condução nervosa do nervo sural e amplitude do potencial de ação do nervo sural	79
6 Relação entre as variáveis polineuropatia distal simétrica e duração do diabetes mellitus insulín dependente por meio de análise de variância	80
7 Relação entre as variáveis polineuropatia distal simétrica e duração do diabetes mellitus insulín dependente por meio de análise de regressão	80

8	Relação entre as variáveis complicações microvasculares e duração do diabetes mellitus insulínodépendente, utilizando-se a análise de variância	81
9	Relação entre as variáveis complicações microvasculares e duração do diabetes mellitus insulínodépendente, utilizando-se a análise de regressão	81
10	Relação entre as variáveis rigidez articular e duração do diabetes mellitus insulínodépendente, utilizando-se a análise de variância	82
11	Relação entre as variáveis rigidez articular e duração do diabetes mellitus insulínodépendente, utilizando-se a análise de regressão	82
12	Análise da relação existente entre as variáveis rigidez articular e polineuropatia distal simétrica, por meio de análise de variância	82
13	Análise da relação existente entre as variáveis rigidez articular e polineuropatia distal simétrica, utilizando-se a análise de regressão	83
14	Análise da relação existente entre as variáveis rigidez articular e complicações microvasculares, por meio da análise de variância	83
15	Análise da relação existente entre as variáveis rigidez articular e complicações microvasculares, por meio da análise de regressão	83
16	Análise de variância entre as variáveis polineuropatia distal simétrica e complicações microvasculares	84
17	Parâmetros da regressão entre as variáveis polineuropatia distal simétrica e complicações microvasculares	84
18	Comparação das médias dos parâmetros do estudo da condução nervosa entre os Grupos I e II, utilizando-se o teste "t" de Student	86

RESUMO

Vinte e oito crianças e adolescentes com diabetes mellitus insulino dependente e 28 indivíduos normais pareados por sexo e idade foram avaliados. A idade dos pacientes variou de 8 a 19 anos (média \pm s 13,04 \pm 2,61), a idade de início do diabetes variou de 9 meses a 12 anos (4,53 \pm 2,42) e a duração do diabetes entre 5 e 16 anos (8,48 \pm 2,98). Os critérios mínimos utilizados para o diagnóstico de polineuropatia diabética foram duas ou mais alterações entre: (i) presença de sintomas neuropáticos; (ii) sinais clínicos de neuropatia periférica; (iii) limiar de sensibilidade vibratória anormal (acima do intervalo de confiança a 95%); e (iv) estudo da condução nervosa do membro inferior direito (valores da velocidade de condução nervosa motora do nervo fibular e amplitude do seu potencial e velocidade de condução nervosa sensitiva do nervo sural e amplitude do seu potencial de ação abaixo do intervalo de confiança). Oito pacientes (28,57%) preencheram os critérios mínimos para o diagnóstico de polineuropatia. Quatro destes apresentaram sintomas; três, sinais clínicos de neuropatia e todos os oito apresentaram velocidade de condução nervosa do nervo sural anormal. Não houve influência da duração do diabetes na polineuropatia. Houve uma tendência dos pacientes com polineuropatia a apresentarem maior número de internações por cetoacidose e níveis mais elevados de frutossamina, lipídios totais e triglicerídios ($5 < p < 10$). A prevalência de complicações microvasculares (microalbuminúria e retinopatia) foi de 32,14% e de rigidez articular 67,85%. Neste estudo não foi encontrada relação da rigidez articular com a polineuropatia e complicações microvasculares. A relação existente entre polineuropatia e complicações microvasculares foi de 33,7%.

SUMMARY

To investigate diabetic polyneuropathy, peroneal motor nerve conduction velocity, sural sensory nerve conduction velocity and the vibratory sense (biothesiometry), were determined in 28 children and adolescents with insulin-dependent diabetes and 28 age-and-sex-matched normal controls. Age varied from 8 to 19 years (mean \pm SD 13.04 ± 2.61), age at onset of diabetes from 9 months to 12 years (4.53 ± 2.42) and the duration of diabetes from 5 to 16 years (8.48 ± 2.98). The minimal criteria used for the diagnosis of polyneuropathy was the presence of two or more of the following: (i) neuropathy symptoms, (ii) clinical signs of peripheral neuropathy; (iii) vibratory perception threshold above 95% confidence interval; and (iv) nerve conduction of right lower limb under 95% confidence interval. Eight patients (28.57%) fulfilled minimal criteria for diagnosis of polyneuropathy. Four of these patients had symptoms and three of them had clinical signs of neuropathy. All of the eight patients had abnormal sural sensory nerve conduction velocity. The presence of polyneuropathy did not correlate with the duration of diabetes and tended to correlate with the quality of the control of diabetes. The prevalence of microvascular complications (microalbuminuria and retinopathy) was 32.14% and of limited joint mobility was 67.85%. In this study, limited joint mobility did not correlate with microvascular complications or polyneuropathy. The relationship between polyneuropathy and microvascular complications was 33.7%.

INTRODUÇÃO

A - DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus é uma doença crônica, sistêmica, resultante da deficiência absoluta ou relativa de insulina. É classificado em vários grupos, que fisiopatologicamente são decorrentes de dois processos, os quais podem ocorrer isoladamente ou em conjunto: destruição das células beta e absoluta deficiência de insulina ou resistência periférica à insulina com função normal das células beta. O curso clínico varia muito, assim como as complicações crônicas e as causas de morte.^{52,89}

O diabetes mellitus pode ser classificado da seguinte maneira:

a) Diabetes idiopático

Tipo 1 (Diabetes insulínodépendente - DMID)

Deficiência de insulina, início súbito, hiperglicemia severa, catabolismo e cetose se não for instituída insulino-terapia. Início típico na infância e adolescência.

Tipo 2 (Diabetes não insulínodépendente - DMNID)

Início insidioso e oligossintomático, podendo passar muito tempo sem cetoacidose na ausência de terapia insulí-

nica. Em 80% dos casos existe obesidade e é raro antes da idade adulta.

b) Diabetes secundário

Doença pancreática: pancreatectomia, pancreatite, carcinoma, hemocromatose, etc.

Excesso hormonal: síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, aldosteronismo primário, glucagonoma, etc.

Drogas: diuréticos, glicocorticóides, contraceptivos orais, fenitoína, fenotiazídicos, antidepressivos tricíclicos, etc.

Síndromes genéticas: hiperlipemias, distrofia miotônica, lipoatrofia, ataxia de Friedreich, síndrome de Prader-Willi, etc.

c) Diabetes gestacional.

O diabetes mellitus insulino dependente (DMID) tem seu início típico na infância e adolescência, porém é estimado que aproximadamente 50% dos pacientes com DMID o iniciem após os 20 anos de idade.⁵² Entre as doenças crônicas o DMID é uma das que mais acometem a população geral. Estudos epidemiológicos mostram que 2 a 4% da população norte-americana tem diabetes.⁵⁰ Nos Estados Unidos ela é considerada a doença endócrino-metabólica mais comum na infância, afetando cerca de 100 a 200 mil indivíduos abaixo de 20 anos.⁵³

A taxa de prevalência nos Estados Unidos é de 1,6 por 1.000 para crianças abaixo de 16 anos. Há um aumento da incidência com a idade, com pico na adolescência. A incidência

no sexo feminino e masculino é comparável. A doença é aproximadamente 1,5 vez mais comum em brancos do que em não brancos.⁵²

Com relação à etiologia, algumas evidências sugerem fatores genéticos, ambientais ou adquiridos e respostas imunes anormais, incluindo reações auto-imunes.^{52,89,189}

Os dados mais recentes que sugerem uma possível etiologia para o DMID indicam que a herança de certos genes associados ao sistema HLA conferem uma predisposição para a doença autoimune, a qual seria desencadeada por um fator ambiental; provavelmente um vírus.^{52,65,116,154}

Os efeitos da insulina ao nível celular são classicamente:

- 1 - aumento da permeabilidade da membrana celular, facilitando a entrada de glicose na célula;
- 2 - aumento do consumo intracelular de glicose;
- 3 - inibição da liberação de glicose pelo fígado, por inibição da glicogenólise e gliconeogênese;
- 4 - estímulo da síntese protéica;
- 5 - aumento da lipogênese e inibição da lipólise.¹⁸⁰

É fácil prever a seqüência de eventos que acontecem decorrentes da deficiência de insulina, tendo conhecimento dos dados citados acima:

1 - diminuição da entrada de glicose na célula e da sua utilização intracelular, levando a hiperglicemia, glicosúria, diurese osmótica e desidratação;

2 - catabolismo protéico exagerado, levando a um aumento de aminoácidos circulantes, com conseguinte favorecimento da gliconogênese;

3 - diminuição da lipogênese e aumento da lipólise, as quais fazem aumentar na circulação os lipídios totais, o colesterol, os triglicerídios e os ácidos graxos livres. O excesso de ácidos graxos vai determinar um aumento na produção de corpos cetônicos, levando à acidose metabólica e à cetonúria.¹⁴⁵

Além da falta de insulina, outros hormônios de ação catabólica como glucagon, cortisol e catecolaminas atuam acentuando as alterações metabólicas da doença.⁵⁰

O objetivo do controle do DMID é o de restaurar a homeostase metabólica, através da reposição de insulina.⁵²

Os parâmetros atualmente mais utilizados para a avaliação do controle de pacientes diabéticos na infância são: os clínicos, a glicemia, a glicosúria, a cetonúria, os lipídios, a hemoglobina glicosilada e a frutossamina.^{12,23,40,51,53,78,145}

Com a introdução da insulino-terapia na década de 1920 as complicações agudas e subagudas decorrentes do DMID já podem ser adequadamente controladas. Contudo os pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente de longa duração ainda evoluem com o desenvolvimento de cataratas, retinopatia, nefropatia, neuropatia e aceleração de aterosclerose generalizada.^{84,176,188}

Na era pré-insulina, a doença era fatal, sendo a cetoacidose responsável pela quase totalidade dos óbitos.¹⁷⁶ Com a introdução da insulino-terapia houve aumento da sobrevivência, permitindo que os pacientes tenham uma qualidade de vida próxima da normal por longos períodos.¹⁷⁶ As complicações crônicas do DMID, quer de natureza microvascular (retinopatia e nefropatia) ou macrovascular (acidente vascular cerebral, doença coronariana e obstrução vascular periférica) e a neuropatia começaram então a ser diagnosticadas nesses pacientes com diabetes de longa evolução.^{53,188} A morbidade e a incapacidade associadas a essas complicações são alarmantes: o diabetes é a primeira causa de cegueira nos EUA;^{84,123,161} a expectativa de vida para aqueles com desenvolvimento do diabetes abaixo de 20 anos é reduzida em aproximadamente 1/3; pelos 30 anos de diabetes, 50% terão ido a óbito, mais comumente por doença renal.^{13,188,223}

A doença microvascular com proteinúria e retinopatia desenvolve-se nos primeiros 10 a 15 anos de diabetes. A doença macrovascular inicia-se após os 25 anos de doença, com rápida evolução e contribui para uma segunda onda de mortalidade prematura.¹⁸⁸

A literatura é contraditória quanto ao papel do controle do diabetes na incidência das complicações e parece evidente que algumas delas ocorrem em função da duração da doença.^{84,146} Atualmente há um estudo multicêntrico nos EUA, o DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), que tem investigado todas as complicações relacionadas ao DMID, cor-

relacionando-as com os vários parâmetros de controle da doença, na tentativa de elucidar a patogênese dessas complicações.^{45,46}

B - NEUROPATIA DIABÉTICA

A prevalência de neuropatia periférica em pacientes com DMID tem sido detectada por vários autores, oscilando de 10 a 72%.^{39,46,71,87,88,103,117,125,144,231}

Neuropatia diabética é um termo descritivo utilizado para designar desordens clinicamente evidentes ou subclínicas, que ocorrem em pacientes com diabetes mellitus sem outras causas para neuropatia periférica.³

Em 1864, Marchal de Calvi descreveu dor e perda sensitiva em extremidades de pacientes com diabetes. Dois anos após, Ogle relatou envolvimento de pares cranianos. Em 1884, Bouchard relatou ausência de reflexos e Althaus, um ano após, comentou a semelhança de alguns casos com a tabes dorsalis. Manifestações motoras nos MMII foram documentadas por Buzzard, Bruns e Charcot em 1890, citados por THOMAS et al.²¹² Neste período todas as manifestações clínicas maiores da neuropatia diabética tinham sido descritas quando então Leyden propôs uma classificação em três tipos: neurálgica, paralítica e pseudotabética. Ainda nessa época Buzzard sugeriu que a normalização da glicosúria poderia aliviar os sintomas, citados em Editorial⁶⁷ Após a introdução da insuli-

noterapia e aumento da sobrevida dos pacientes com DMID é que o impacto do diabetes nos rins, visão, sistema vascular e nervos periféricos começou a ser evidente.¹⁸⁸

Em 1973, THOMAS²¹³ propôs uma classificação baseada nas manifestações clínicas:

I - Polineuropatia simétrica

- 1) polineuropatia sensitiva
- 2) neuropatia autônoma

II - Mononeuropatia e mononeuropatia múltipla

- 1) lesões de nervos cranianos
- 2) lesões de nervos periféricos isolados
- 3) amiotrofia diabética.

Em 1985, BROWN e ASBURY²⁶, baseando-se na distribuição topográfica da neuropatia diabética, propôs a seguinte classificação:

I - Polineuropatia distal simétrica

- 1) neuropatia mista sensitivo-motora e autônoma
- 2) neuropatia predominantemente sensitiva
 - a) predomínio de fibras grossas
 - b) mista, de fibras grossas e finas
 - c) predomínio de fibras finas
- 3) neuropatia predominantemente motora
- 4) neuropatia predominantemente autônoma

II Neuropatia motora proximal simétrica

("amiotrofia diabética")

III - Neuropatias focais e multifocais

- 1) neuropatia motora proximal assimétrica
- 2) neuropatia dos nervos cranianos
- 3) mononeuropatias intercostais e outras
- 4) síndrome compressiva

Em 1987, DYCK⁶⁴ propôs a seguinte classificação:

I - Polineuropatia distal simétrica, incluindo o envolvimento sensitivo, autônomo e motor

II - Neuropatia proximal simétrica

III - Neuropatia assimétrica (25% de diferença entre os lados).

- 1) craniana
- 2) do tronco - radiculopatia ou mononeuropatia
- 3) amiotrofia diabética
- 4) mononeuropatia múltipla
- 5) síndrome compressiva
- 6) lesão isquêmica do nervo secundária a obstrução arterial aguda

IV - Neuropatia assimétrica e polineuropatia distal simétrica (somatório de I, II e III)

1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O termo neuropatia diabética engloba várias síndromes neuropáticas, que se manifestam clinicamente por:

a) Polineuropatia distal simétrica

O aparecimento insidioso da polineuropatia sensitiva é a forma mais freqüente de neuropatia diabética. Na série de FRY⁸³, 70% dos casos foram deste tipo e na de PIRART¹⁷⁹, 75%. É bilateral, simétrica, predominando o envolvimento sensitivo de extremidades inferiores, com dor e parestesias. As parestesias consistem predominantemente de amortecimento, formigamento ou queimação.⁷⁰ Ao exame físico pode haver hiperestésias dos músculos da panturrilha, mas isto não é constante. O achado mais consistente é a diminuição dos reflexos aquileu e patelar. Há diminuição de algumas das modalidades da sensibilidade, particularmente da vibratória.⁷⁰ LE QUESNE et al.¹³⁷ estudaram pacientes diabéticos com testes que examinaram todos os subgrupos maiores de fibras nervosas. No grupo de pacientes assintomáticos a percepção da temperatura (fibra C) foi a mais freqüentemente anormal (45%), seguida pela alteração da percepção vibratória (fibras grossas)- 36%. No grupo de pacientes com sinais de neuropatia, observaram alterações de percepção vibratória em 81% dos pacientes, seguida pela alteração da percepção de temperatura em aproximadamente 50% dos pacientes. No grupo de pacientes com lesões neuropáticas de pés, as alterações na função nervosa motora e sensitiva foram observadas em 78-96% dos pacientes e a incidência de alterações autonômicas variou de 33-53%.

Os autores concluíram que, embora o objetivo do trabalho tenha sido verificar qual das modalidades de sensibilidade estaria mais afetada no diabetes, devido à diferença dos métodos utilizados e da sensibilidade dos mesmos, não é

possível interpretar os resultados em termos de grau de envolvimento dos diferentes grupos de fibras.

b) Neuropatia autônoma

Envolvimento do sistema nervoso autônomo inclui anormalidades na regulação da pressão sanguínea, da sudorese e da temperatura da pele.⁷⁰ EWING et al.⁷⁴ estudaram o envolvimento autonômico cardíaco, observando que os testes para função parassimpática foram anormais mais freqüentemente e precocemente, sendo que o dano simpático ocorre mais tarde e usualmente está associado a sintomas clínicos.

A mortalidade associada a neuropatia autônoma é alta, com óbito de 50% dos pacientes em dois anos de seguimento.⁷³

c) Mononeuropatias e mononeuropatias múltiplas

As neuropatias assimétricas são caracterizadas primariamente pelo envolvimento motor; o envolvimento sensitivo é menor ou ausente. O aparecimento é súbito, com dor intensa e bom prognóstico. Provavelmente resultam de infarto nervoso devido a alterações vasculares.⁷⁰

1 - Lesões de nervos periféricos - Mais freqüentes em idosos e raras em crianças. A mais comum é a lesão isolada de III par craniano, sendo o VI afetado menos comumente. O IV par é raramente envolvido sozinho, mas o é algumas vezes em combinação com outros pares cranianos.²¹²

Os nervos periféricos podem ser afetados isoladamente ou em combinação, sendo os mais afetados o ulnar, mediano, radial, femoral, cutâneo lateral da coxa e nervo fibular.²¹²

2 - Amiotrofia diabética - Esta síndrome caracteriza-se pela diminuição da força muscular e atrofia muscular acompanhadas por dor intensa, usualmente limitada aos músculos da cintura pélvica e coxa, sendo o quadríceps o mais afetado. O envolvimento sensitivo, quando presente, é discreto e sua distribuição assimétrica. A amiotrofia diabética ocorre mais freqüentemente em homens idosos com diabetes mellitus não-insulinodependente.⁷⁰

2 PATOGÊNESE DA NEUROPATIA DIABÉTICA

A questão central relacionada à neuropatia diabética é a sua causa.¹⁴⁰ As neuropatias diabéticas incluem uma variedade de síndromes que diferem nas suas manifestações, prognóstico e, algumas vezes, nas suas bases fisiopatológicas.²²⁷ As mononeuropatias focais e multifocais, freqüentemente encontradas em idosos, são resultado, pelo menos em parte, de lesões vasculares gerando neuropatia isquêmica.^{38,70} A polineuropatia distal simétrica é a forma mais comum de neuropatia diabética e tem sido relacionada principalmente às alterações metabólicas.^{179, 227}

Discutiremos algumas hipóteses relacionadas à patogênese da neuropatia diabética, particularmente as relacionadas à polineuropatia distal simétrica.

a) Evidências das anormalidades metabólicas

As alterações metabólicas relacionadas à disfunção das células de Schwann foram sugeridas por THOMAS e LASCELLES²¹³

e CHOPRA et al.³⁵. Desde então várias alterações metabólicas foram relacionadas com anormalidades encontradas nos nervos periféricos. Entre estas estão:

- . concentrações aumentadas de glicose, sorbitol e frutose nos nervos dos pacientes diabéticos;¹⁵⁰
- . redução, no nervo, do mioinositol livre;¹⁵⁰
- . redução de proteínas intra-axonais;^{24,153}
- . redução na incorporação de glicolipídios e aminoácidos na mielina;²⁰⁶
- . redução na Na-K-ATPase no nervo;^{93,95,96,99}
- . metabolismo de lipídios inositol anormal;¹⁵⁰
- . acúmulo excessivo de glicogênio no nervo;¹⁵⁷
- . redução na incorporação de aminoácidos nos gânglios das raízes dorsais de ratos com neuropatia diabética experimental.²¹⁴

A hipótese do sorbitol, mioinositol e sódio-potássio-ATPase

Os tecidos alvos das complicações do diabetes mellitus (cristalino, retina, nervos, rins, vasos sanguíneos e ilhotas de Langerhans) não requerem insulina para a penetração de glicose, como o tecido adiposo e muscular, ficando expostos aos níveis sanguíneos de glicose.⁸⁴

A via sorbitol - A frutose é um açúcar usualmente encontrado em pequenas quantidades nos tecidos e fluidos corporais. Orr, em 1924, e Hubbard e Russel, em 1937, citados por GABBAY⁸⁴, foram os primeiros a descrever a presença de fruto-

se no sangue e líquido humano. Mann et al., citados por GREENE⁹³, mostraram que o principal açúcar do fluido seminal é a frutose e que esta é derivada da glicose sanguínea, sendo responsiva às elevações glicêmicas no diabetes. Hers, citado por GABBAY⁸⁴, demonstrou, subseqüentemente, que a frutose seminal é formada através da via sorbitol. Esta via consiste de duas enzimas que catalisam a conversão de glicose livre para o açúcar-álcool sorbitol e posterior conversão do sorbitol para frutose.



NADPH - fosfato dinucleotídeo nicotinamida forma reduzida;
 NADP - fosfato dinucleotídeo nicotinamida forma oxidada;
 NAD⁺ - dinucleotídeo nicotinamida forma oxidada;
 NADH - dinucleotídeo nicotinamida forma reduzida;
 H⁺ - íon hidrogênio.

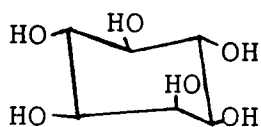
A aldose redutase possui especificidade para várias aldoses e é caracterizada pela baixa afinidade para a glicose. Contudo, no diabetes, a oferta de uma grande quantidade de glicose intracelular livre leva a um aumento na formação de açúcar-álcool sorbitol, que posteriormente sofrerá ação da sorbitol desidrogenase que metabolizará o sorbitol para a sua forma ceto-açúcar frutose.^{84, 186}

Um aspecto crucial para o entendimento do efeito do acúmulo destes açúcares nos tecidos é que estes habitualmente atravessam pouco as membranas celulares. Uma vez formados, eles são armazenados intracelularmente, sendo vagarosamente metabolizados e saindo lentamente da célula, resultan-

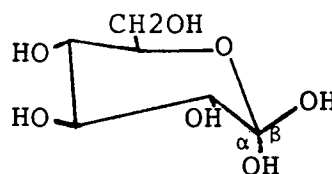
do em hipertonicidade intracelular, com conseqüente influxo de fluidos, isto é, edema celular.^{84,126} A via sorbitol tem sido demonstrada no cristalino,^{126,186} na papila renal⁹⁹ e nervo ciático⁸⁵. GRIFFEY et al.¹⁰⁶ estudaram o nervo sural de pacientes diabéticos com ressonância magnética e observaram que 54% dos pacientes com neuropatia clínica apresentavam aumento da hidratação do nervo, e nos pacientes assintomáticos 19% apresentavam a alteração. Por outro lado, estudos morfológicos em nervo sural de humanos e ratos com diabetes observaram redução do diâmetro axonal e não edema, como seria esperado na hipótese osmótica.^{63,209} Alguns ensaios clínicos com inibidores da aldose redutase mostram uma discreta melhora clínica, também observada nos métodos eletrofisiológicos e no estudo com ressonância magnética.^{75,91,104,149,209}

O mioinositol - O mioinositol é um hexitol cíclico com peso molecular de 180 daltons e é um constituinte normal das células e plasma de mamíferos.²²⁷ A observação de que pacientes perdiam quantidades excessivas de mioinositol na urina foi feita por DAUGHADAY et al. em 1954.⁴⁴

Estudos posteriores mostraram que há diminuição do mioinositol nos nervos de pacientes diabéticos.¹⁵⁰ A hipótese que tenta explicar esse achado é de que devido à similaridade estrutural entre glicose e mioinositol há competição entre ambos pela entrada na célula, resultando em depleção de mioinositol na hiperglicemia.⁹⁹



Mioinositol



D-glicose

Ensaio clínicos com utilização de inibidores da aldose redutase mostram que há normalização dos níveis de mioinositol, acompanhando a diminuição dos níveis de sorbitol e a discreta melhora clínica e eletrofisiológica.^{75,91,149} Já quando se administra mioinositol, há normalização do mioinositol sem alteração dos níveis de sorbitol, com melhora clínica e eletrofisiológica também discreta.^{91,149} Estes achados sugerem que a alteração do conteúdo de mioinositol no nervo tem papel preponderante na patogênese da neuropatia diabética.

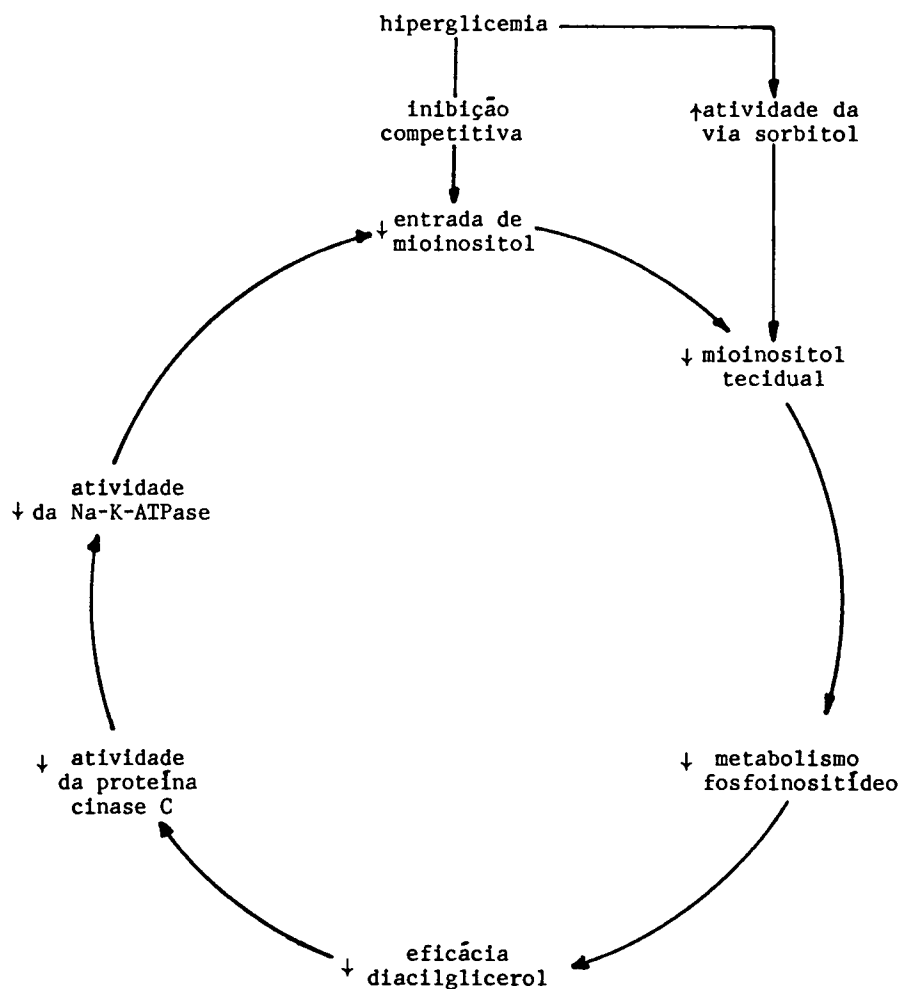
A sódio-potássio-ATPase - Várias linhas de investigação têm identificado a sódio-potássio-ATPase como elo entre as alterações no metabolismo tecidual e a função nervosa no diabetes.^{95,96,99,100,101}

CHARALAMPOUS³³ foi o primeiro a sugerir que o mioinositol tivesse um papel na modulação da Na-K-ATPase. Alguns estudos posteriores têm proposto que em algumas circunstâncias o fosfatidilinositol é um ativador endógeno específico da Na-K-ATPase.^{143,187}

O estudo do metabolismo energético nos nervos de animais com diabetes experimental mostra uma redução na entrada de mioinositol na célula, com diminuição da ação da Na-K-ATPase.

Tem sido postulado que a redução na atividade da Na-K-ATPase causa uma lentificação na condução nervosa. Presumivelmente, redução na atividade da bomba de sódio resulta em despolarização parcial da membrana celular, levando a um

aumento na proporção de canais de sódio no estado inativado, o que levaria a uma redução na velocidade de condução nervosa.¹⁸⁷



QUADRO 1 - Hipótese metabólica para a patogênese da neuropatia diabética. (Adaptado de GREENE et al.⁹⁹.)

b) Evidências de anormalidades microvasculares

Na neuropatia diabética humana e na experimental há espessamento da parede capilar, reduplicação de membranas basais e evidência de estenose dos capilares endoneurais.^{16,30,182,227} HOROWITZ e FELLNER^{112,113} constataram que nervos periféricos de pacientes diabéticos têm resistência aumentada à isquemia.

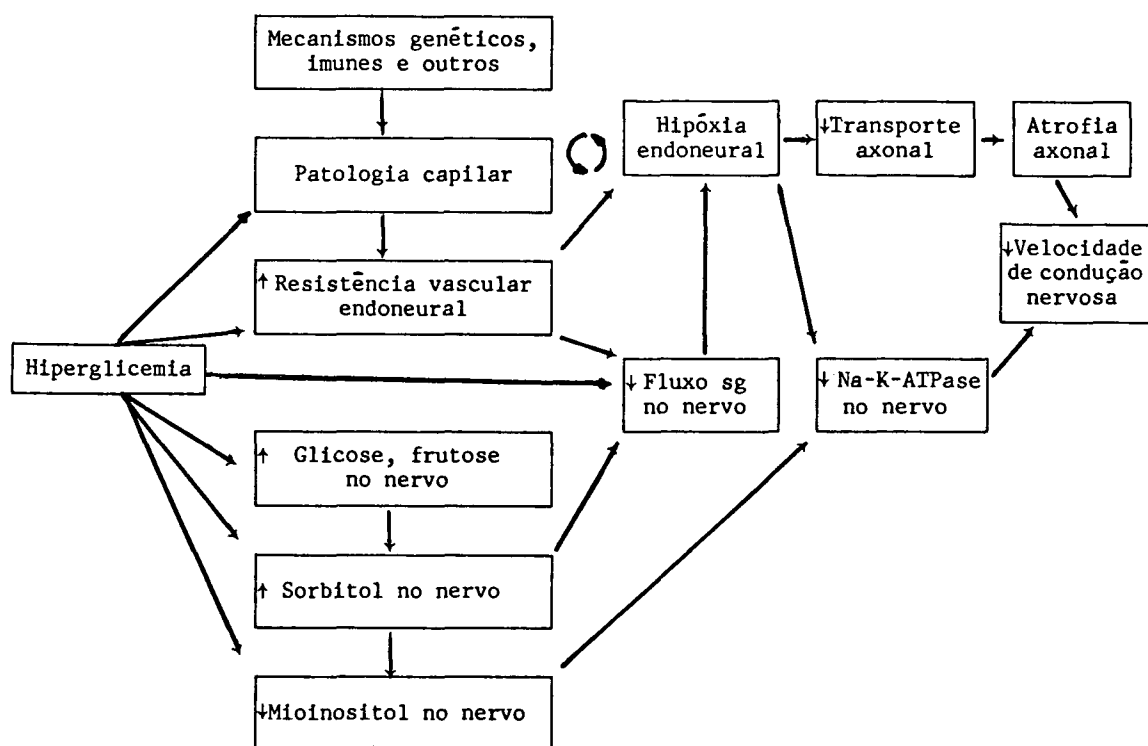
DYCK et al.^{61,62} observaram no seu estudo em pacientes diabéticos com polineuropatia simétrica uma distribuição multifocal de perda de fibras, sugerindo um mecanismo isquêmico e, em outro trabalho, que a porcentagem de estenose dos capilares no nervo sural é mais alta nos diabéticos com neuropatia do que nos diabéticos sem neuropatia e em controles.

BROWNLEE et al.³⁰ em estudo experimental mostraram que a hiperglicemia crônica acelera a formação, nos tecidos, de produtos finais da glicosilação avançada, levando à liberação de monocininas, tendo como consequência o aumento da permeabilidade vascular, espessamento e inelasticidade das paredes dos vasos.

TUCK et al.²²¹ referem que a hiperglicemia gera alterações com aumento da resistência vascular endoneural e redução do fluxo sanguíneo do nervo, levando à hipóxia endoneural. A hipóxia endoneural pode diminuir o transporte axonal de proteínas estruturais e diminuir a atividade da Na-K-ATPase.^{196,197} Postula-se que esses mecanismos levariam a uma redução na velocidade de condução nervosa, inicialmente pela atrofia axonal¹¹⁹ e posteriormente pela redução da densidade da membrana.¹⁸⁵

Há consenso na literatura de que isoladamente nem o mecanismo angiopático, nem as anormalidades metabólicas explicam os achados clínicos e patológicos encontrados na neuropatia diabética.^{140,227}

LOW¹⁴⁰ propõe um esquema onde as alterações vasculares e metabólicas são implicadas na patogênese da neuropatia diabética:



QUADRO 2 - Hipótese para a patogênese da neuropatia diabética envolvendo alterações metabólicas e microvasculares. (Adaptado de LOW¹⁴⁰.)

3 ESTUDOS DA CONDUÇÃO NERVOSA NA NEUROPATIA DIABÉTICA

Estudos da condução nervosa (ECN) são utilizados na investigação das neuropatias periféricas por serem reproduzíveis e fidedignos. Eles são utilizados para localizar a lesão, para avaliar a função do nervo periférico e, inclusive, para detectar alterações na função que não são evidentes clinicamente.^{64,131} Estas técnicas também são úteis para a determinação de quais fibras estão envolvidas, sensitivas ou motoras.¹³¹

Nesses estudos, duas medidas importantes, número e diâmetro das fibras nervosas, podem ser precisamente quantificadas. A amplitude está relacionada ao número e tamanho das fibras nervosas, à variação da velocidade de condução e a fatores técnicos. A velocidade de condução nervosa está em função do diâmetro da fibra, da mielinização, do comprimento nodal e internodal e da resistência axonal interna e externa.⁶⁴ Assim, axônios desmielinizados caracteristicamente mostram diminuição na velocidade de condução nervosa e aumento na dispersão temporal. Em contraste, degeneração axonal resulta na perda dos elementos condutivos, que levam à redução na amplitude dos potenciais evocados distalmente, ainda que a condução nervosa permaneça normal.^{130,225}

A velocidade de condução é mais reproduzível que a amplitude dos potenciais. Para o estudo de ambas é fundamental a utilização de técnica adequada, controle das variáveis fisiológicas e utilização de eletrodos de agulha.^{64,225} Na neuropatia diabética, estes estudos têm ajudado na avaliação

da evolução da doença, no seguimento do seu curso e na resposta à terapêutica.⁶⁴ Potenciais de ação sensitivos⁸⁷ e potenciais evocados somato-sensitivos^{4,47,92,231} são mais sensíveis na identificação de anormalidades discretas do que estudos da condução motora. As alterações são mais proeminentes nos segmentos distais dos nervos¹⁶⁸ e nas extremidades inferiores^{67,128,137}

ENG et al.⁷¹ encontraram correlação entre as alterações eletrofisiológicas e a duração do diabetes, enquanto outros estudos mostraram correlação com o controle metabólico e não com a duração da doença.^{20, 48, 87, 125, 141, 233}

4 ESTUDOS DA PATOLOGIA DA NEUROPATIA DIABÉTICA

Qual a razão para o estudo das alterações patológicas na neuropatia diabética?

Segundo DYCK⁶⁴, as razões são descritivas, diagnósticas, comparativas, prognósticas, patogénéticas e terapêuticas.

Descritiva - Estudos patológicos são realizados para determinar que nervos, células (neurônios ou células de Schwann), classe de axônios, nível de axônio e organelas são afetados. São realizados também para correlacionar as alterações patológicas com o tipo de diabetes, idade e sexo do paciente, duração do diabetes, grau de controle glicêmico e outros fatores de risco.

Diagnóstica - Estes estudos são necessários para o reconhecimento das alterações típicas dessa entidade. Com estas alterações identificadas seria possível determinar quais são típicas da neuropatia diabética e qual o papel do diabetes em pacientes com doença concomitante que também possa causar neuropatia.

Comparativa - O número, tamanho e alterações patológicas de fibras nervosas e células de Schwann podem ser estudadas para mostrar a associação entre as alterações estruturais, sintomas, sinais e alterações fisiológicas e bioquímicas.

Prognóstica - A natureza e a gravidade das alterações patológicas podem ser utilizadas para determinar a intensidade do acometimento e potencial de reversibilidade da neuropatia diabética.

Patogenética - Estes estudos poderão nos responder perguntas como: a fisiopatologia é a mesma para os tipos de diabetes e para os tipos de neuropatia diabética? As alterações patológicas seguem que modelo? Degeneração neuronal, degeneração distal retrógrada ("dying-back"), doença difusa da célula de Schwann ou neuropatia intersticial? Quais alterações são primárias e quais secundárias?

Terapêutica - Alterações morfológicas quantitativas podem ser utilizadas para testar a efetividade da terapêutica.

Alguns estudos têm sido realizados na tentativa de relacionar as anormalidades metabólicas associadas ao diabetes mellitus e às alterações funcionais e estruturais encontradas no sistema nervoso periférico. Nas neuropatias focais e multifocais, encontradas principalmente em pacientes diabéticos idosos, as alterações vasculares têm sido bem documentadas.^{9,183} Já na polineuropatia sensitivo-motora simétrica os achados patológicos são conflitantes. Existem duas hipóteses para explicar os mecanismos patogênicos envolvidos no desenvolvimento da PNDS, sendo a principal diferença entre elas a presença de alterações vasculares entre os eventos metabólicos e as alterações patológicas.⁶⁴

Hipótese 1

Hiperglicemia → alterações metabólicas → alterações patológicas das fibras nervosas.

Hipótese 2

Hiperglicemia → alterações metabólicas → alterações vasculares → alterações patológicas das fibras nervosas.

Diminuição da velocidade de condução nervosa e demonstração de desmielinização e remielinização à dissociação das fibras nervosas sugerem que a alteração metabólica na célula de Schwann poderia ser primária.^{16,35,213} A formação de alterações em "casca de cebola" sugere desmielinização e remielinização repetidas.²³⁰

Uma outra alternativa para explicar a desmielinização encontrada na neuropatia diabética é que esta seja secundária à atrofia axonal, como foi evidenciado por SUGIMURA e DICK.²⁰⁸

Embora nos últimos anos se tenha valorizado muito o efeito das alterações metabólicas nas células de Schwann e axônios, existem trabalhos mostrando o papel das lesões vasculares na neuropatia diabética. Alguns trabalhos constataram reduplicação da membrana basal dos capilares endoneurais.^{136,230} DYCK et al.⁵⁸ constataram que a porcentagem de capilares endoneurais ocluídos encontrada nos pacientes diabéticos com neuropatia foi significativamente maior que nos pacientes diabéticos sem neuropatia e controles. Os mesmos autores, em 1986, detectaram perda multifocal de fibras com intensificação na região distal dos nervos. Esse modelo se assemelha ao encontrado na neuropatia isquêmica experimental.⁶¹

OBJETIVOS

O Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná atende permanentemente 120 crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus insulino dependente. Sabendo da alta prevalência da polineuropatia distal simétrica em pacientes com cinco ou mais anos de evolução de diabetes, decidiu-se avaliar a prevalência desta nesse serviço e os fatores de risco para o seu desenvolvimento.

Para isso, foi estudado um grupo de pacientes, com os seguintes objetivos:

1. Avaliar os pacientes clinicamente e por meio de exames complementares (limiar de sensibilidade vibratória e estudo da condução nervosa), visando à detecção da polineuropatia distal simétrica;
2. Correlacionar a presença ou ausência da polineuropatia distal simétrica com parâmetros clínicos e laboratoriais utilizados para o controle do diabetes;
3. Correlacionar a polineuropatia distal simétrica com complicações microvasculares e a rigidez articular;
4. Avaliar a influência da duração do diabetes sobre a presença dessas complicações;

5. Estudar, por meio da dissociação de fibras nervosas, a morfologia do nervo sural dos pacientes portadores de polineuropatia distal simétrica diabética;

6. Avaliar a sensibilidade dos métodos utilizados para a detecção da polineuropatia distal simétrica diabética.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

A - CASUÍSTICA

Foram avaliadas 58 crianças e adolescentes de ambos os sexos, divididos em 2 grupos de 29 indivíduos (população de estudo e grupo controle).

1 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus insulín dependente (DMID) acompanhados no Hospital de Clínicas (HC) pela especialidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram avaliados 29 pacientes portadores de DMID com no mínimo 5 anos de evolução da doença. Os pacientes foram incluídos no estudo à medida que compareciam à consulta, obedecendo à ordem de marcação de retorno ao ambulatório de diabetes. O período foi de 13/08/90 a 03/12/90.

Critérios de inclusão

- a) Pacientes portadores de DMID;
- b) crianças e adolescentes;
- c) duração do DMID de no mínimo 5 anos;
- d) diabetes bem controlado no período de investigação.

Critérios de exclusão

- a) Polineuropatias de outras etiologias;
- b) desnutrição protéico-calórica, considerando crianças com diminuição da velocidade de crescimento de peso e estatura ou perda de peso nos últimos 6 meses e crianças com peso abaixo do 3º percentil segundo as tabelas de TANNER et al.²¹⁰;
- c) carências vitamínicas, averiguadas por meio de anamnese alimentar, segundo as orientações de KRAUSE et al.¹³⁴, FRANCO⁸⁰ e VANNUCCHI²²⁸. Vide Metodologia.
- d) utilização ou exposição a substâncias neurotóxicas. Vide Metodologia.
- e) Pacientes com insuficiência renal crônica e hipertensão arterial;
- f) pacientes com diabetes mellitus não compensado no período das avaliações, considerando glicosúria+++ e presença de cetonúria;
- g) arreflexia generalizada sem outros sinais de neuropatia;
- h) perda de reflexo unilateral.

Estadiamento

Os pacientes foram avaliados e divididos em grupos denominados:

Estádio 0 - sem neuropatia;

Estádio 1 - neuropatia assintomática;

Estádio 2 - neuropatia sintomática;

Estádio 3 - neuropatia incapacitante.

Para essa caracterização e estadiamento utilizaram-se as orientações de DYCK⁵⁷.

Considerou-se:

Estádio zero: menos de duas anormalidades entre (1) condução nervosa (CN); (2) exame neurológico (EN); (3) limiar de sensibilidade vibratória (LSV) e (4) sintomas neuropáticos (SN).

Estádio 1: duas ou mais anormalidades entre (1) CN, (2) EN e (3) LSV, mas sem sintomas neuropáticos.

Estádio 2: duas ou mais anormalidades entre (1) CN, (2) EN, (3) LSV e (4) SN. Existem sintomas neuropáticos, mas estes não são incapacitantes.

Estádio 3: duas ou mais anormalidades entre (1) CN, (2) EN, (3) LSV e (4) SN. Existem sintomas neuropáticos incapacitantes presentes.

Os pacientes pertencentes aos estádios 1, 2 e 3 foram submetidos a biópsia de nervo sural, após o seu consentimento e o dos pais, por escrito.

Obtenção de consentimento para participação no estudo

Todos os pacientes e seus pais receberam explanação sobre os objetivos do estudo e, após decisão positiva em relação à participação, assinaram termo de consentimento.

3 GRUPO CONTROLE

Vinte e nove crianças e adolescentes normais da mesma faixa etária e sexo foram avaliados. Esses voluntários foram selecionados entre pessoas conhecidas de pacientes, pessoal médico e paramédico. Foram considerados normais indivíduos sem qualquer dado positivo quanto a sinais e sintomas patológicos, história de moléstias pregressas e utilização crônica de medicamentos.

Houve solicitação de consentimento por escrito das crianças e seus pais.

4 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

A grande maioria dos pacientes é oriunda do interior do Estado ou da periferia da cidade de Curitiba e segue uma orientação básica quanto ao tratamento e seguimento, que consta do seguinte:

a) **Insulinoterapia:** Os pacientes iniciam com uma aplicação de insulina por dia e na evolução passam a fazer duas

aplicações ao dia. Inicialmente utilizam só insulina NPH; em seguida NPH e simples combinadas. O ajuste das doses é baseado nos resultados de avaliação de glicosúria e cetonúria, realizada com os reativos de Benedict, Rothera e hidróxido de amônia. Essa avaliação é feita 3 a 4 vezes ao dia, antes das principais refeições e, dependendo dos resultados, o paciente e os familiares ajustam a dose de insulina na manhã seguinte, de acordo com o esquema exemplificado abaixo.

Hora	Glicosúria	Cetonúria	Observações
7 12 15 19	++ + - ++	- - - -	Considera-se "normal" e por isto se mantém a mesma dose.
7 12 15 19	+++ ++ ++++ +++	- - - -	Glicosúria elevada, mas sem cetonúria; espera-se mais um dia. Se continuar elevada, aumentam-se 2 U no 3º dia.
7 12 15 19	++++ +++ ++ +++	+ - - -	Como, além da elevação da glicosúria, apresenta cetonúria, aumentam-se 2 U já na manhã seguinte.
7 12 15 19	- ++ - +	- - - -	Glicosúria negativa duas vezes ao dia, diminuem-se 2 U.
7 12 15 19	++ - +++ -	+ - - -	Glicosúria negativa com cetonúria; diminuem-se 4 U.

Embora seja essa a orientação básica, alguns pacientes são mantidos com glicosúria negativa 1 ou 2 vezes ao dia, enquanto outros diminuem a dose com glicosúria de (+), pois nesta situação já manifestam sintomas de hipoglicemia. Da mesma forma, alguns pacientes aumentam a dose de insulina, mesmo que apresentem glicosúria de (+++) uma única vez.

b) Alimentação: A orientação alimentar dada aos pacientes diabéticos acompanhados pelo Departamento de Pediatria da UFPR obedece aos seguintes critérios, preconizados por FRANÇOIS e GILLET⁸¹. A orientação é dada aos pacientes pelo médico e pelo nutricionista.

- 1) a alimentação deve ser normal e não fixada previamente, em termos de calorias, porém com distribuição adequada de carboidratos, proteínas e lipídios;
- 2) ela deve ser fracionada, isto é, refeições pouco abundantes e várias vezes ao dia;
- 3) devem ser evitados açúcares de absorção rápida, admitindo-se exceções apenas em ocasiões especiais como festas, aniversários, etc.;
- 4) deve ser controlado o fornecimento lipídico e as gorduras saturadas de origem animal.

c) Exercícios: A atividade física é recomendada e deve ser progressiva antes de alcançar uma eventual participação em competições.

d) Controle e seguimento: Os pacientes acompanhados no Departamento são treinados na aplicação de insulina, bem como na realização e interpretação das pesquisas de glicosúria e cetonúria. Após esse treinamento prévio, o seguimento ambulatorial é realizado dentro de 15 a 30 dias nos primeiros 3 meses e, em seguida, com intervalos de aproximadamente 3 meses. Além da avaliação clínica completa da dosagem de glicemia, glicosúria de 24 horas e hemoglobina glicosilada feitas em todo o retorno, no mínimo a cada 6 meses são realizadas dosagens de lipídios totais, colesterol e triglicerídeos. Nos últimos 3 anos a dosagem de hemoglobina glicolizada deixou de ser realizada no HC, sendo substituída pela frutosemina. O exame de fundo de olho é realizado anualmente, e eletrocardiograma a cada 2 anos pelo menos, com a finalidade de avaliar a qualidade do controle da doença e detectar precocemente suas complicações.

e) Atendimento: É realizado pelo endocrinologista, enfermeira, psicóloga, assistente social e nutricionista.

B - METODOLOGIA

A avaliação clínica (exame físico, limiar de sensibilidade vibratória, condução nervosa, avaliação oftalmológica e auditiva e pesquisa de albuminúria) para cada paciente foi realizada no período de uma semana e a biópsia de nervo sural em até duas semanas.

1 OBTENÇÃO DOS DADOS DE ANAMNESE

Elaborou-se um roteiro para obtenção dos dados de anamnese (anexo 1). As variáveis levantadas foram: sexo, cor, idade, início do diabetes (diagnóstico), duração do diabetes, internações por cetoacidose (excluiu-se a primeira do diagnóstico de DMID, quando presente), número de consultas e dados laboratoriais utilizados como parâmetros de controle do DMID (hemoglobina glicolisada, fruttosamina, glicemia de jejum, glicosúria de 24 horas, lipídios totais, colesterol e triglicerídeos).

Os dados laboratoriais foram obtidos dos prontuários da população de estudo. Obteve-se a média e desvio padrão de cada exame para cada ano de evolução do diabetes. Foram excluídos todos os exames de internações por cetoacidose e hipoglicemia.

1) Hemoglobina glicosilada: foi determinada pela técnica da microcromatografia.²²⁰ Esse exame foi realizado no HC, até 1987.

2) Frutosamina: foi determinada pela redução do NBT.¹⁰⁹ Utilizado a partir de 1988.

3) Glicemia: determinada empregando-se o método de ortotoluidina.¹¹⁵

4) Glicosúria de 24 horas: foi determinada empregando-se o método da ortotoluidina.¹¹⁵

5) Lipídios totais: foram determinados pelo método da reação da sulfofosfovanilina.⁸²

6) Colesterol: foi dosado conforme o método de Huang modificado.¹⁸¹

7) Triglicerídios: foram dosados pela técnica de FLETCHER.⁷⁷

2 ANAMNESE DIRIGIDA À DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

Elaborou-se um roteiro padrão de perguntas dirigidas à detecção do comprometimento do sistema nervoso periférico, que foi aplicado aos pacientes. Deu-se enfoque na anamnese para o sistema somato-sensitivo. A ocorrência de um sintoma foi considerada suficiente para caracterizar o paciente sintomático.⁵⁷ O questionário foi aplicado em todos os pacientes pela mestrandia (anexo 1).

3 ANAMNESE ALIMENTAR

Para avaliar a qualidade da alimentação dos pacientes e excluir possíveis carências nutricionais, elaborou-se uma

dieta padrão para a faixa etária de 8 a 19 anos, seguindo os critérios propostos por KRAUSE et al.¹³⁴, FRANCO⁸⁰ e VAN-NUCHI²²⁸. Obtiveram-se os dados sobre a alimentação diária da criança e em seguida comparou-se a alimentação do paciente com a dieta padrão. Havendo semelhança, considerava-se a dieta como normal. (Anexo 2.)

4 ANAMNESE PARA SUBSTÂNCIAS INDUTORAS DE NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

Por meio de questionamento oral à criança e sua mãe, excluiu-se a possibilidade de que os pacientes e controles tivessem sido expostos ou ingerido substâncias que potencialmente poderiam causar neuropatia periférica, entre elas medicamentos⁶, álcool¹⁰⁸ e inseticidas^{169,170}.

5 CONSENTIMENTOS

Elaborou-se um termo de consentimento por escrito para a população de estudo e grupo controle. Houve 3 tipos de consentimentos: (1) para os pacientes portadores de DMID, referindo-se à investigação clínica da PNDS diabética; (2) para os pacientes com PNDS diabética que seriam submetidos a biópsia de nervo sural; e (3) para voluntários (grupo controle) que seriam submetidos aos exames clínicos.

Inicialmente fez-se esclarecimento verbal sobre o trabalho, suas razões, o interesse da disciplina nesta inves-

tigação e as possíveis complicações advindas dos procedimentos utilizados, em particular quanto à biópsia. Em todas as entrevistas estavam presentes paciente e/ou controle, responsável, pesquisadora e uma testemunha. Após o consentimento verbal, solicitou-se ao paciente e responsável que lessem o consentimento e o assinassem. O consentimento para a biópsia de nervo sural foi solicitado apenas aos pacientes com indicação para o procedimento. (Anexos 3 a 5.)

Utilizou-se como modelo para a elaboração dos termos de consentimento o utilizado pelo Hospital John Hopkins, Baltimore, EUA.

6 EXAME FÍSICO

Realizou-se exame físico geral. A estatura e o peso foram comparados com os valores das tabelas de TANNER et al. (1966)²¹⁰ e a pressão arterial com os valores das tabelas da Task Force on Blood Pressure Control in Children (1987)²¹¹. (Anexo 1.)

O roteiro para exame neurológico utilizado seguiu o modelo preconizado por JABBOUR et al.¹¹⁸ e BROWN²⁹. O exame seguiu as orientações do Medical Research Council Memorandum (MRCM)¹⁵².

O exame neurológico padrão se constituiu na avaliação de:

1) Funções corticais: Orientação no tempo, espaço, pessoa, repetição de número em ordem direta e indireta, comandos simples, complexos e praxias.

2) Cabeça e coluna: Inspeção, palpação e percussão do crânio. Medida do perímetro cefálico (PC), avaliada conforme os padrões de NELLHAUS¹⁶⁷.

3) Nervos cranianos: Realizou-se fundoscopia direta, campimetria por confrontação, acuidade visual (n. óptico). Movimentos extra-oculares, reflexo fotomotor e acomodação (n. oculomotor, troclear e abducente). Reflexo córneo-palpebral, sensibilidade dolorosa e tátil da face (n. trigêmeo). Musculatura facial (n. facial). A função auditiva foi apreciada em cada um dos ouvidos por meio de voz alta e cochinhada e com diapasão (Rinné). Pesquisa de nistagmo (n. vestibulococlear). Reflexo de vômito, elevação do palato, verificação da úvula e palato mole durante o movimento (n. glossofaríngeo e n. vago). Força muscular do esternocleidomastoídeo e trapézio (n. acessório). Inspeção da língua, posição dentro e fora da boca (n. hipoglosso).

4) Sistema motor: Inspeção da musculatura (fasciculação, atrofia, contratura), força muscular testada nos músculos sugeridos por WINDEBANK²²⁶, com registros segundo os critérios adotados pelo MRCM. Tônus muscular, mediante manobras por movimentação passiva das quatro extremidades, provas de coordenação demonstradas pelas manobras indicador-indicador, indicador-nariz, calcanhar Joelho, palmas e movimentos rápidos dos dedos. Inspeção para movimentos involuntários e anormais.

Medical Research Council Memorandum (em 1943):

Grau 5: força muscular contra resistência.
Grau 4 +: diminuição discreta da força contra resistência.
Grau 4 -: diminuição moderada da força contra resistência.
Grau 3: não consegue vencer resistência, mas eleva o membro contra a gravidade.
Grau 2: movimenta o membro quando a ação da gravidade é eliminada.
Grau 1: um traço de movimento.
Grau 0: paralisia.

5) Reflexos:

profundos: nasolabial, mandibular, bicipital, tripital, estilorrádial, patelar e aquileano;

superficiais: cutâneo-abdominais, cremastéricos e cutâneo-plantares.

6) Sensibilidade superficial e profunda: Pesquisa para dor com agulha, tacto com algodão, sentido de posição em membros inferiores e superiores pela movimentação passiva do grande artelho e dedo indicador. Temperatura com tubo de ensaio com água quente e fria. Sentido vibratório com diapásão (C-128) na base do grande artelho, maléolo externo e extremidade distal do cúbito. O exame foi realizado sempre comparando-se os dois dimídios corporais. Pesquisa do equilíbrio estático com os olhos abertos e fechados.

Obs.: Não foi realizada pesquisa da sensibilidade na região perineal.

7) Marcha: Observação da marcha, deambulação pé-ante-pé, na ponta dos artelhos e nos calcanhares. Equilíbrio em um só pé.

8) Palpação de nervo periférico.

Obs.: 1. Não foi realizado exame para o sistema nervoso autônomo; 2. o exame físico foi realizado em todos os pacientes pela mestranda.

7 LIMIAR DE SENSIBILIDADE VIBRATÓRIA (LSV)

Equipamento

O LSV foi medido com um palestesiômetro - "Bio-Thesio-meter", modelo PVD (Bio Medical Instrument Co., Newbury, Ohio). As amplitudes das vibrações foram indicadas por um voltímetro, cujo valor máximo indicado na escala é de 50 volts (Fig. 1).

O bastão vibrador, de forma arredondada e 12 mm de diâmetro, vibra longitudinalmente com a frequência de 120 oscilações por segundo. O bastão vibrador é montado em uma haste na qual corre um braço horizontal de altura regulável. No braço horizontal, de um lado se monta o bastão vibrador e do outro, tara regulável para manter o equilíbrio. No outro lado, onde se monta o vibrador, existe uma pequena placa para se depositar um peso de 20 g (figs. 2 e 3).

Técnica

As áreas selecionadas para a medida do LSV foram: região dorsal da primeira falange do segundo e quinto quirodáticos de ambas as mãos (n. mediano e n. ulnar) e dorso do primeiro e quinto pododáticos de ambos os pés (n. fibular e n. sural). Foram efetuadas 10 determinações em cada local, com intervalos de alguns minutos.

As determinações foram iniciadas nos dedos dos pés. A primeira determinação não foi anotada e serviu para que o paciente percebesse qual é a sensação no momento da vibração. A amplitude do vibrador era lentamente elevada até al-

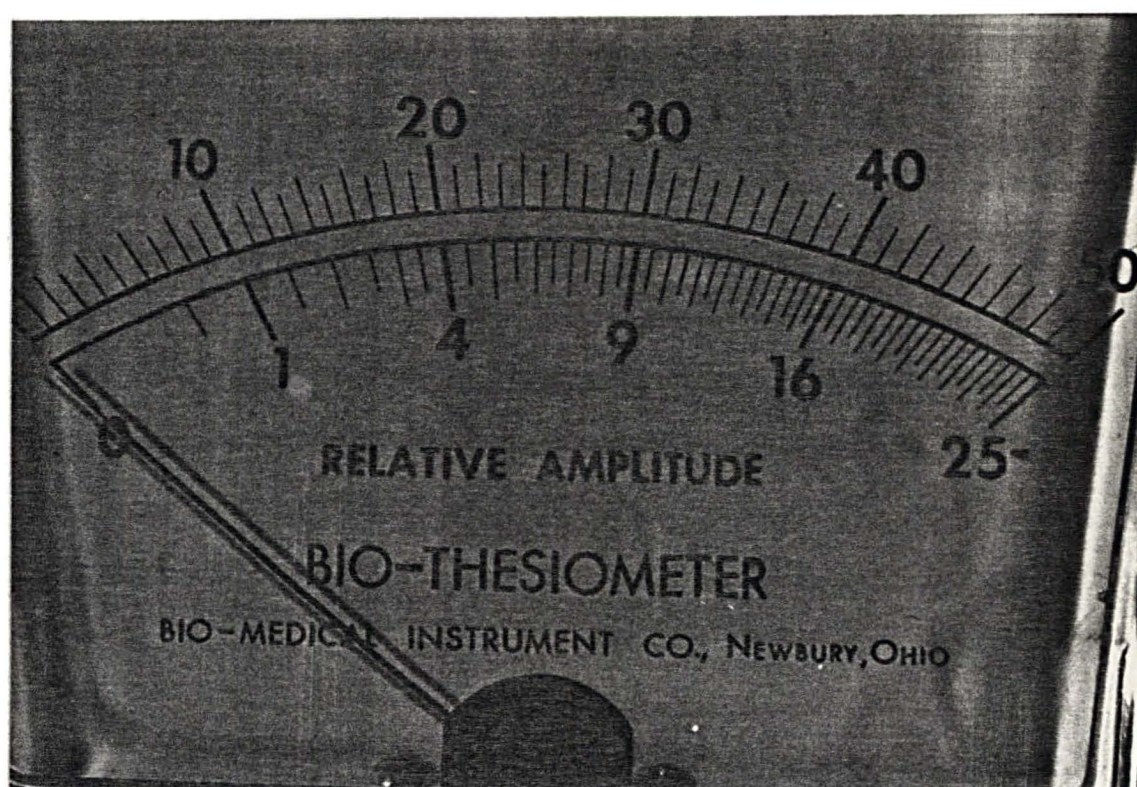


FIGURA 1 - Palestesiômetro. Escala da amplitude em volts (0-50) e micrômetros (0-25).

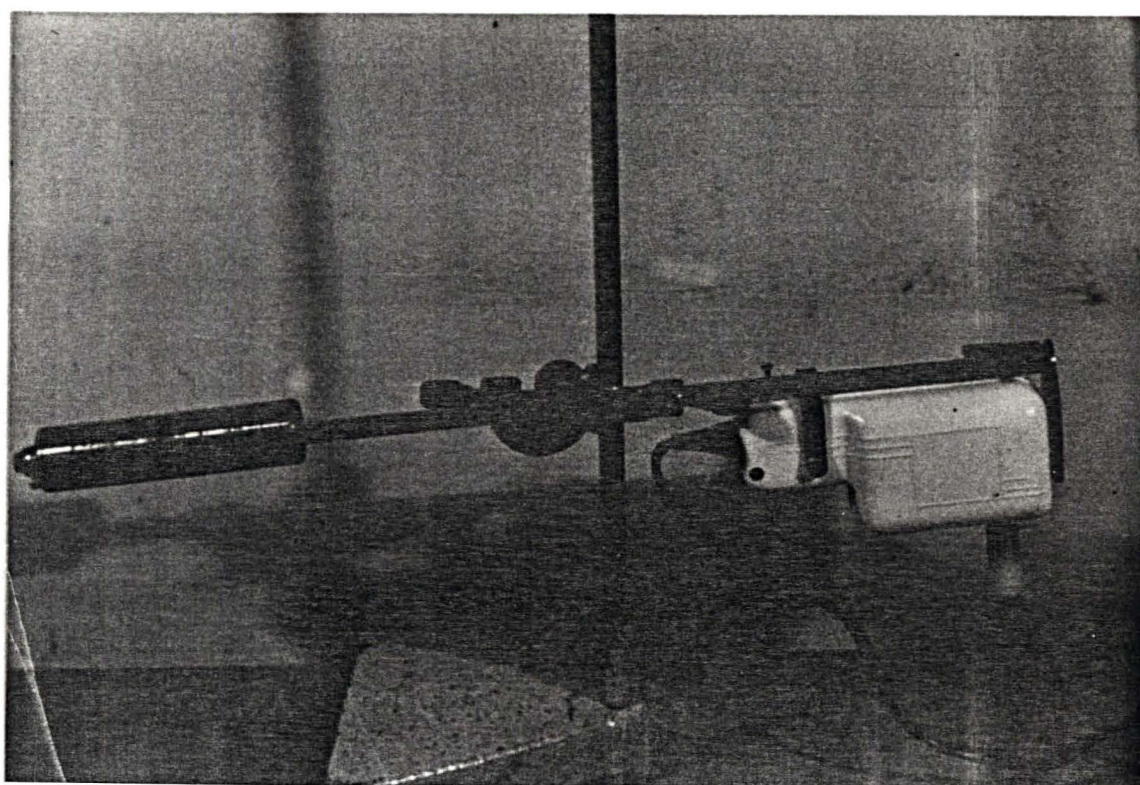


FIGURA 2 - Suporte para o bastão vibrador.

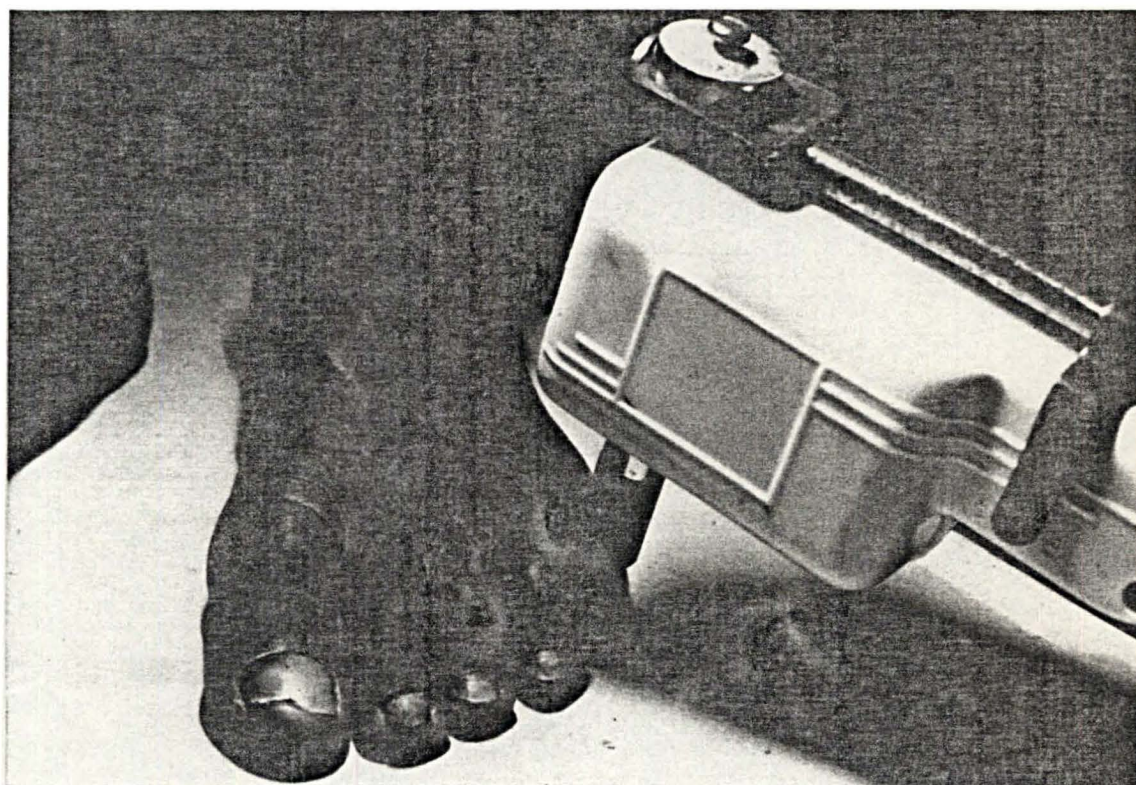


FIGURA 3 - Palestesiômetro. Bastão vibrador e peso de 20 g – posição para exame.

cançar o início da percepção. Esta manobra foi repetida 5 vezes. Depois aumentava-se a amplitude do vibrador até o momento em que o paciente referisse perceber muito bem a vibração. Partindo desse ponto, a amplitude era diminuída gradativamente até que ele não percebesse mais a vibração. Esta manobra foi realizada 5 vezes. Detalhes sobre a técnica foram descritos por LUDVIGSSON, JOHANNESSON, HEDING et al.¹⁴¹ Essas determinações foram anotadas em voltagem.

Calculou-se a média e desvio padrão dos valores obtidos nas 10 aferições realizadas em cada local. Os valores foram determinados em volts (10 volts = 1 micrômetro de amplitude a 120 ciclos por segundo).

Cada paciente foi pareado com controle de sexo e idade semelhantes.

Houve cuidado em relação à temperatura ambiente e outras vibrações que pudessem falsear o exame.

Obs.: Todos os exames foram realizados pela mestrandia.

8 CONDUÇÃO NERVOSA

Equipamento

Eletromiógrafo TECA modelo TD-10/A.

Técnica

Os estudos de condução nervosa motora e sensitiva foram realizados em sala apropriada, com temperatura em 18-22°C e temperatura da extremidade acima de 32°C. As determinações foram efetuadas no membro inferior direito (n. fibular e

n. sural), com utilização de eletrodos de agulha e técnicas convencionais (SMORTO e BASMAJIAN, 1979)²⁰².

Cada paciente foi pareado com controle de sexo e idades semelhantes.

Obs.: Todos os exames foram realizados pelo Dr. R.R.S.

9 EXAME OFTALMOLÓGICO

A avaliação da acuidade visual e fundoscopia direta sob dilatação pupilar foram realizadas pelo Departamento de Oftalmologia da UFPR.

10 AUDIOMETRIA TONAL

Equipamento

Audiômetro Peters e CAT 741.

Técnica

Técnica descendente, segundo KATZ¹²⁷, realizada pelo Serviço de Fonoaudiologia do Departamento de Otorrinolaringologia da UFPR.

11 PESQUISA DE ALBUMINÚRIA

Equipamento

Kit: AMES Micro-Bumintest, Miles Inc. Diagnostics Division Elkhart, IN 46515, USA. Sensibilidade: 4-8 mg% de albumina na urina. - BM Test, Combur⁹ Test, Boehringer. Sensibilidade para proteínas de 30-500 mg%.

Técnica

Foi colhida uma amostra da segunda urina da manhã (urina ortostática) e realizado exame com Combur⁹Test[®] e Micro-Bumintest[®], conforme as orientações dos laboratórios. Pacientes apresentando cetonúria não realizaram o Micro-Bumintest[®] nessa ocasião. Todos os pacientes que apresentavam Micro-Bumintest[®] positivo foram submetidos a segundo e terceiro exames em outras manhãs. (Fig. 4.)

Obs.: Todas as pesquisas foram realizadas pela mes-tranda.

12. PESQUISA CLÍNICA DE RIGIDEZ ARTICULAR

Utilizou-se o método de triagem descrito por ROSEN-BLOOM¹⁹⁰, solicitando-se ao paciente que aproximasse as superfícies palmares das articulações interfalangianas distais e proximais. A inabilidade em aproximar as superfícies palmares demonstra limitação de mobilidade articular (fig. 5).

Foram considerados achados negativos quando unilaterais ou equívocos.

Obs.: Todas as pesquisas foram realizadas pela mes-tranda.

13 BIÓPSIA DO NERVO SURAL

Realizou-se biópsia troncular de nervo sural nos pacientes da população de estudo com PNDS diabética.

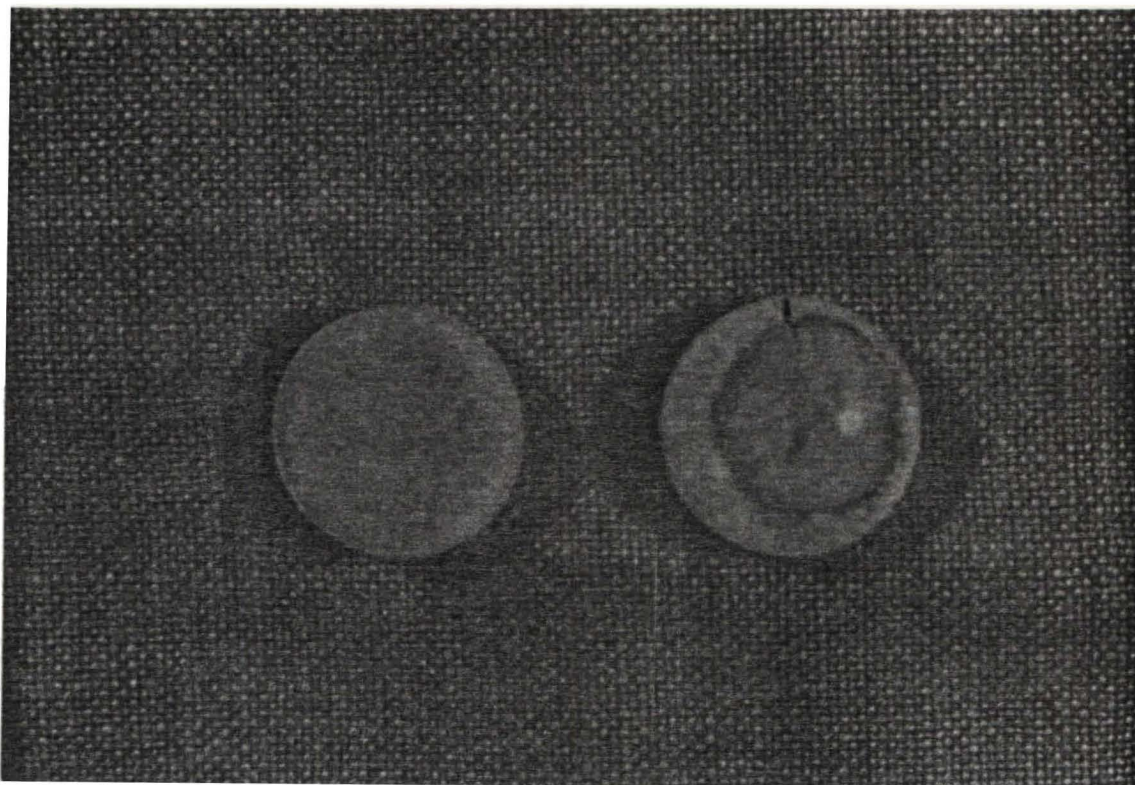


FIGURA 4 - Micro-Bumintest®. Comprimido reagente à esquerda com reação negativa e à direita com reação positiva.



FIGURA 5 - Triagem para limitação de mobilidade articular. À direita, superfícies palmares de articulações interfalângicas proximais e distais aproximadas. À esquerda, inabilidade na aproximação, indicando triagem positiva.

A técnica utilizada foi a descrita por STEVENS et al.²⁰⁷ com retirada de fragmento medindo em torno de 1 cm.

Os espécimes foram fixados em glutaraldeído a 3%, pós-fixados em tetróxido de ósmio e desidratados em álcool, conforme técnica preconizada pelo Departamento de Patologia Médica da UFPR.^{27,223,224,225}

Os espécimes para dissociação foram mantidos em resina sem acelerador. A dissociação foi realizada sob microscópio estereoscópico binocular e por meio de agulhas. O nervo foi dividido em vários fascículos e de cada fascículo foram dissociadas, de forma aleatória, aproximadamente 100 fibras. Estas fibras foram dispostas longitudinalmente e recobertas com lamínula. Após a montagem, as lâminas foram levadas ao microscópio e procedeu-se à classificação das fibras de A a I, seguindo os critérios propostos por DYCK^{56,59}.

Obs.: A dissociação e a classificação das fibras foram realizadas pela mestrandia sob a supervisão do Dr. L.F.B.T.

Grupo controle

Utilizou-se no grupo controle a distribuição de fibras do nervo sural em indivíduos normais, realizado por DYCK⁵⁶. A distribuição normal descrita para a faixa etária de 10 a 23 anos para 100 fibras segue a proporção abaixo:

Tipos de fibras mielinizadas

	A e B	C	D	E	F	G	H	I
%	94-100	0	0	0-3	0-4	0	0	0-1

14 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

Foram calculadas as médias dos valores obtidos no limiar de sensibilidade vibratória (LSV) e dos valores da frutossamina, hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum, glicosúria de 24 h, lipídios totais, colesterol e triglicerídios por ano de evolução do diabetes.

O teste do qui-quadrado com a correção proposta por Yates foi utilizado para comparar a frequência do sexo masculino e a do feminino na amostra de diabéticos sem neuropatia e diabéticos com neuropatia, utilizando-se a seguinte tabela:

$$O \mid PXN = E \mid O-E = D-0,5 \mid y^2 \mid \frac{y^2}{E},$$

onde:

O = frequência observada;

E = frequência esperada;

P = porcentagem da observação esperada;

N = total.

O teste "t" de Student foi utilizado para testar a significância entre as médias dos valores do LSV e do estudo da condução nervosa (ECN) entre diabéticos e grupo controle, e entre as médias globais e do último ano dos valores da frutossamina, hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum, glicosúria de 24 h, lipídios totais, colesterol e triglicerídios dos pacientes com diabetes sem neuropatia e diabéticos com neuropatia. Utilizou-se a seguinte equação:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(s_1)^2}{n_1} + \frac{(s_2)^2}{n_2}}},$$

onde:

\bar{x}_1 = média aritmética da amostra 1;

\bar{x}_2 = média aritmética da amostra 2;

s_1 = desvio padrão da amostra 1;

s_2 = desvio padrão da amostra 2;

n_1 = número de casos da amostra 1;

n_2 = número de casos da amostra 2.

Os intervalos de confiança para os parâmetros utilizados no ECN e no LSV foram determinados pelo teste "t" de Student, utilizando-se a seguinte fórmula:

$$IC = \bar{x} \pm ts,$$

onde:

\bar{x} = média aritmética dos valores da amostra controle;

t = valor dado pela tabela correspondente a 95%;

s = desvio padrão da amostra controle.

Foram determinados os valores das correlações entre neuropatia, retinopatia, nefropatia, rigidez articular, duração do diabetes, idade de início do diabetes, idade do paciente, internações, número de consultas, sintomas, exame neurológico, LSV e ECN, utilizando-se a fórmula abaixo:

$$r = \frac{\Sigma xy \cdot \frac{(\Sigma x) \cdot (\Sigma y)}{N}}{\sqrt{\left[\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{N} \right] \left[\Sigma y^2 - \frac{(\Sigma y)^2}{N} \right]}}$$

onde:

r = coeficiente de correlação;

x = variável 1;

y = variável 2;

N = número de casos.

O valor da correlação foi testado da seguinte maneira:

$$t = \frac{r}{\sqrt{1 - r^2}} \cdot \sqrt{N - 2} ,$$

onde:

r = coeficiente de correlação;

N = número de casos.

A análise de variância foi utilizada para comparar a frequência de diabéticos neuropatas, diabéticos com nefropatia e retinopatia, diabéticos com rigidez articular e duração da doença. Utilizou-se o delineamento inteiramente casualizado aplicado à regressão linear, que apresenta o seguinte modelo matemático:

$$Y_{ij} = m + t_i + e_{ij} ,$$

onde:

Y_{ij} = observação do tratamento i na repetição j ;

m = média geral;

t_i = efeito do tratamento;

e_{ij} = erro experimental associado à parcela que contém o tratamento na repetição j .

FV	GL	SQ	QM	F	Signif
Regressão	1	SQ Reg	(SQReg GL)=QMReg	QMReg Se ²	
Independente	n-2	SQ _{in}	(SQ _{in} GL)=SE ²		

onde:

FV = fonte de variação;

GL = graus de liberdade;

SQ = soma de quadrados;

QM = quadrados médios;

Se = erro quadrado;

F = teste F de Snedecor;

Signif = significância.

Para a avaliação da relação entre as variáveis neuropatia, nefropatia, retinopatia, rigidez articular e duração do diabetes, utilizou-se a análise de regressão pelo método dos mínimos quadrados, por meio da seguinte fórmula:

$$Y = \alpha + \beta x + e ,$$

onde:

Y = variável dependente;

α = coeficiente angular da curva;

β = coeficiente da variável independente;

x = variável independente;

e = erro.

Para todas as análises as diferenças foram consideradas significativas ao nível de 5% ($p < 0,05$).

Para facilitar a representação gráfica dos dados, considerou-se * = $p < 0,05$ e n.s. = não significativo.

As análises de variância, correlações e análises de regressão foram efetuadas pelo Sistema para Análises Estatísticas (SAEG-V.S.3.0).

15 APROVAÇÃO PARA A REALIZAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Este trabalho foi submetido à Comissão Científica do Departamento de Pediatria e à Comissão de Ética Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e por ambas as Comissões foi autorizado.

RESULTADOS

No período de 13/08/90 a 03/12/90, trinta e dois pacientes portadores de DMID com 5 anos ou mais de evolução compareceram ao ambulatório de Diabetes da Disciplina de Endocrinopediatria. Duas pacientes não aceitaram fazer parte do estudo. Um paciente foi excluído por apresentar desnutrição protéico-calórica de 2º grau e, embora apresentasse DMID por mais de 5 anos, estava em acompanhamento no HC havia 4 meses apenas. Nenhum paciente apresentou insuficiência renal, hipertensão arterial e/ou história de utilização ou exposição a substâncias neurotóxicas.

Dos vinte e nove pacientes que iniciaram as investigações, um foi excluído por apresentar uma síndrome genética rara, de herança autossômica recessiva, denominada Síndrome de Wolfram ou DIDMOAD Síndrome ("Syndrome of Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness and Other Abnormalities").^{2, 42, 54, 164, 174, 184} O paciente apresentava diabetes mellitus insulínod dependente, diabetes insipidus central, atrofia óptica e hipoacusia neurosensorial.

Desta forma, o grupo de estudo foi composto pelos vinte e oito diabéticos e seus controles pareados por sexo e idade.

1 DADOS DE ANAMNESE

a) Sexo e raça

Prevaleceu na amostra o sexo masculino (64,28%), sobre o feminino (35,71%), numa proporção de 1,8:1,0. Essa relação manteve-se nos diabéticos com polineuropatia distal simétrica (PNDS), com cinco pacientes do sexo masculino e três do feminino [(1,66:1,0) ($\chi^2=0,0720$, não significativo)]. (Anexo 6.)

A raça branca predominou na amostra, sendo vinte e seis pacientes brancos e dois negros.

b) Idade, idade de início (diagnóstico do DMID) e duração da doença

A média etária dos pacientes foi de $13,04 \pm 2,61$ anos decimais, variando de 8a 4m a 19a 1m.

A média da idade de início do DMID foi de $4,53 \pm 2,42$, variando de 9 meses a 12 anos e 1 mês.

A média de duração da doença foi de $8,48 \pm 2,98$, variando de 5a 1m a 16a 8m. (Anexo 6.)

c) Número de consultas ambulatoriais e internações por cetoacidose

A média do número de consultas ambulatoriais foi de $24,07 \pm 9,00$ e a média de internações por cetoacidose foi de $0,85 \pm 1,09$. O caso 3 foi excluído para obtenção da média do número de consultas, porque este dado não foi disponível. (Anexo 6.)

d) Dados laboratoriais

Obteve-se a média e desvio padrão para cada ano de evolução do diabetes e uma média global para cada paciente dos valores da hemoglobina glicosilada, frutossamina, glicemia de jejum, glicosúria de 24 h, lipídios totais, colesterol e triglicerídios. (Anexos 7 a 13.)

e) Anamnese alimentar

Todos os pacientes relatavam seguir dieta semelhante à considerada adequada para a faixa etária e doença em estudo.

2 AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

a) Sintomas

Dos vinte e oito pacientes avaliados, apenas quatro (8, 11, 26 e 27) apresentavam sintomas neuropáticos (14,28%). Um paciente apresentava dificuldade para correr havia 3 anos (caso 8). Dois pacientes (8 e 11) queixavam-se de dores musculares difusas em repouso. Cãimbras foram relatadas por três pacientes, sendo em repouso nos pacientes 8 e 27 e durante o exercício nos pacientes 8 e 26. Parestesias foram relatadas por dois pacientes, sendo descritas por eles como formigamento. O paciente 8 queixava-se de parestesias nas mãos e pés e o paciente 27 apenas nos pés (tabela 1). Todas as queixas foram descritas como de ocorrência ocasional.

b) Sinais

Três pacientes (6, 11 e 27) apresentaram alterações ao exame neurológico (10,71%). Hiporreflexia bilateral de reflexo aquileu foi observada nos casos 6 e 27. Hipoestesia para sensibilidade tátil em região de S₁ à esquerda no caso 11. (Tabela 1.) Esses achados foram observados ao exame físico em duas ocasiões diferentes.

TABELA 1 - Aspectos clínicos da polineuropatia distal simétrica diabética.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS / EXAME NEUROLÓGICO	FREQUÊNCIA
Dificuldade para correr	1/28
Dores musculares difusas em repouso	2/28
Parestesias formigantes	2/28
Cãimbras	3/28
Hiporreflexia de reflexo aquileu	2/28
Hipoestesia distal para tacto	1/28
Total de pacientes sintomáticos	4/28
Total de pacientes com sinais	3/28

c) Limiar de sensibilidade vibratória (LSV)

Foi realizado estudo do LSV em cinquenta e seis crianças (vinte e oito diabéticas e vinte e oito controles). Obteve-se uma média para cada local examinado. (Anexo 14.)

Considerou-se anormal o paciente que apresentasse um dos locais aferidos com valor superior ao intervalo de confiança. (Tabela 2.)

Dos vinte e oito pacientes diabéticos, nove (32,14%) apresentaram LSV superior ao intervalo de confiança (tabela 2) (pacientes 3, 4, 5, 6, 8, 11, 15, 18 e 24). Destes, seis

(66,66%) apresentaram alteração em mais de dois locais examinados (pacientes 3, 4, 5, 8, 11 e 24). Três (33,33%) apresentaram aferição superior ao intervalo de confiança em apenas um local (pacientes 6, 15 e 18). (Anexo 14.) Quando se comparou a aferição de um local com o seu contralateral, não foi observada diferença superior a 25% entre as aferições.

TABELA 2 - Estudo do limiar de sensibilidade vibratória e estimativas dos valores superiores calculados pelo intervalo de confiança a partir dos valores obtidos do grupo controle.

LOCAL	LIMITE SUPERIOR (V)
5º quirodáctilo direito	7,8666
2º quirodáctilo direito	7,6709
5º quirodáctilo esquerdo	7,6831
2º quirodáctilo esquerdo	7,8988
5º pododáctilo direito	9,7437
1º pododáctilo direito	9,0775
5º pododáctilo esquerdo	10,1005
1º pododáctilo esquerdo	9,8602

Comparando as médias dos valores obtidos nos membros superiores dos pacientes diabéticos e grupo controle, através do teste "t" de Student, não se observou diferença estatisticamente significativa. (Figura 6 e anexo 15.)

Comparando as médias obtidas nos membros inferiores, constata-se diferença estatisticamente significativa no 1º pododáctilo direito entre diabéticos e controles. Não houve diferença estatisticamente significativa a 5% nos outros locais, embora os valores de "t" fossem significativos a 10%. (Figura 7 e anexo 15.)

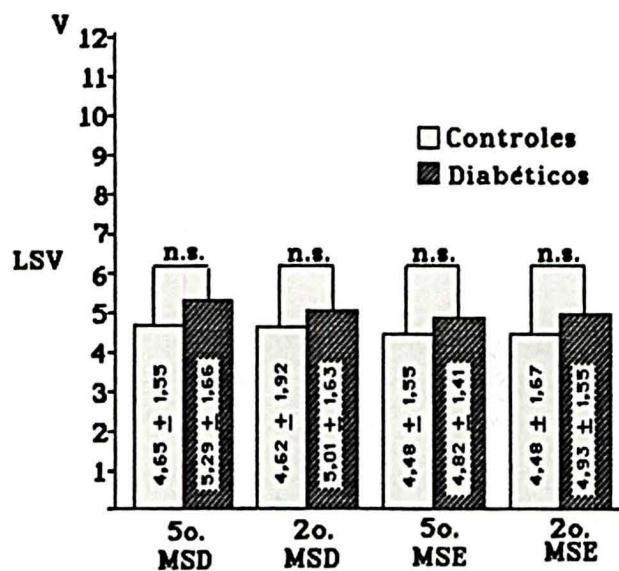


FIGURA 6 - Limiar de sensibilidade vibratória no 5º e 2º quirodáctilos ($\bar{x} \pm s$) em ambos os membros superiores em indivíduos normais e diabéticos. (MSD - membro superior direito; MSE - membro superior esquerdo, n.s. não significativo.)

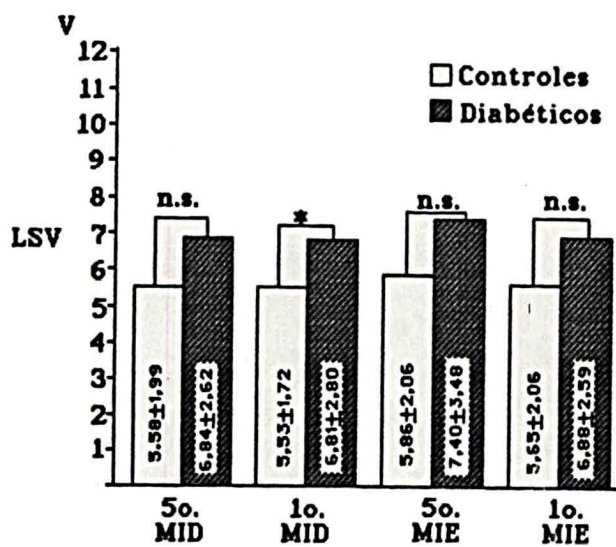


FIGURA 7 - Limiar de sensibilidade vibratória no 5º e 1º pododáctilos ($\bar{x} \pm s$) de ambos os membros inferiores em indivíduos normais e diabéticos. (MID - membro inferior direito; MIE - membro inferior esquerdo; * - $p < 0,05$.)

d) Estudo da condução nervosa

Foi realizado estudo da velocidade de condução nervosa motora do nervo fibular (VCNNF) e amplitude do seu potencial (AMPNF) e da velocidade de condução nervosa sensitiva do nervo sural (VCNNS) e amplitude do seu potencial (AMPNS) no membro inferior direito de cinquenta e seis crianças e adolescentes (vinte e oito diabéticos e vinte e oito controles) (anexo 16). A latência distal do n. fibular foi comparada entre diabéticos e controles através do teste "t" de Student, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (anexo 17). Por isso esse parâmetro não foi considerado nas análises do estudo.

Considerou-se anormal o paciente que apresentasse um dos parâmetros do exame com valor inferior ao intervalo de confiança, estimado a partir dos valores obtidos no grupo controle. (Tabela 3.)

TABELA 3 - Estudo da condução nervosa e estimativas dos valores inferiores calculados pelo intervalo de confiança a partir dos valores obtidos do grupo controle.

VARIÁVEL	LIMITE INFERIOR
Velocidade de condução nervosa do nervo fibular	43,0122 m/s
Amplitude do potencial do nervo fibular	2,0804 mV
Velocidade de condução nervosa do nervo sural	37,9576 m/s
Amplitude do potencial de ação do nervo sural	4,6093 μ V

Oito pacientes (28,57%) apresentaram exame anormal (pacientes 4, 6, 8, 11, 18, 24, 26 e 27). Todos estes apresentaram VCN do nervo sural abaixo do limite inferior do intervalo de confiança (tabela 3). Dois destes (6 e 24) apresentaram VCN do nervo fibular abaixo do intervalo de confiança. (Anexo 16.)

Estadiamento da Polineuropatia distal simétrica (PNDS)

Levando em consideração a sintomatologia, exame neurológico, limiar de sensibilidade vibratória e estudo da condução nervosa, procedeu-se ao estadiamento dos vinte e oito pacientes, conforme as orientações de DYCK⁵⁷. Vinte pacientes foram considerados normais (estádio zero); destes, três pacientes (3, 5 e 15) apresentaram LSV superior ao intervalo de confiança. Oito pacientes foram diagnosticados como portadores de PNDS: quatro (4, 6, 18 e 24) apresentaram pelo menos dois parâmetros alterados entre exame neurológico, LSV e estudo da condução nervosa, correspondendo ao estágio 1, e quatro (8, 11, 26 e 27) foram caracterizados como pertencentes ao estágio 2, por apresentarem duas alterações entre sintomas, sinais ao exame neurológico, LSV e estudo da condução nervosa. No estágio 2 o paciente é sintomático, porém não apresenta sintomas incapacitantes, os quais correspondem ao estágio 3. Nenhum paciente foi caracterizado como pertencente ao estágio 3. (Figuras 8 e 9.)

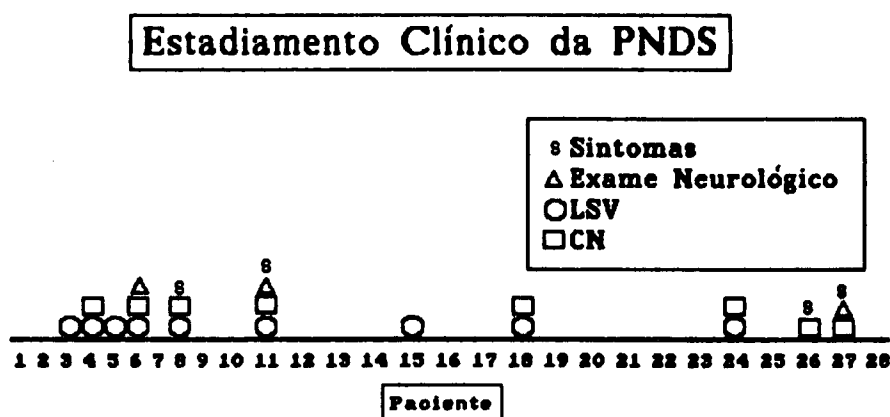


FIGURA 8 - Relação dos pacientes diabéticos de 1 a 28 e a presença de alterações nos quatro parâmetros considerados para o diagnóstico da polineuropatia distal simétrica diabética. (LSV - limiar de sensibilidade vibratória; CN - estudo da condução nervosa.)

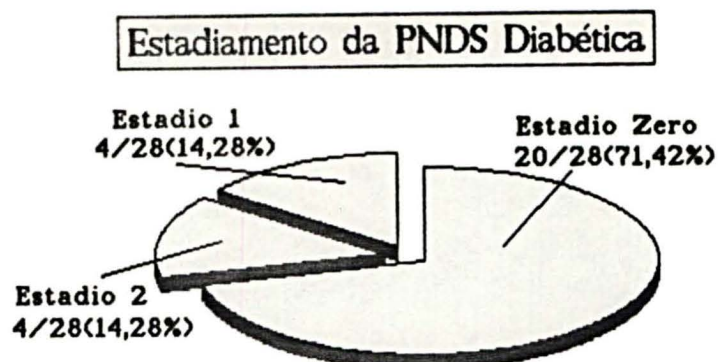


FIGURA 9 - Frequência dos pacientes pertencentes aos estádios 0, 1 e 2 da polineuropatia distal simétrica diabética.

e) Comparação dos valores do estudo da condução nervosa entre grupo controle e diabéticos, conforme o estadiamento

Através do teste "t" de Student compararam-se os valores obtidos em todos os parâmetros considerados no estudo da condução nervosa de pacientes diabéticos e grupo controle. Esta análise mostrou haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos. (Figuras 10 e 11 e anexo 17.)

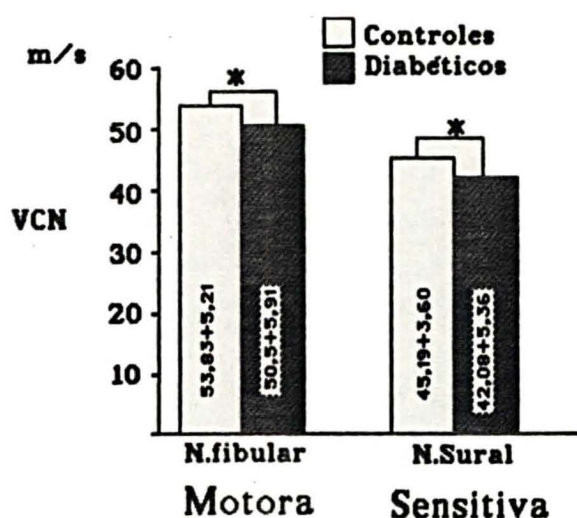


FIGURA 10 - Velocidade de condução nervosa e sensitiva ($\bar{x} \pm s$) em pacientes diabéticos e controles.

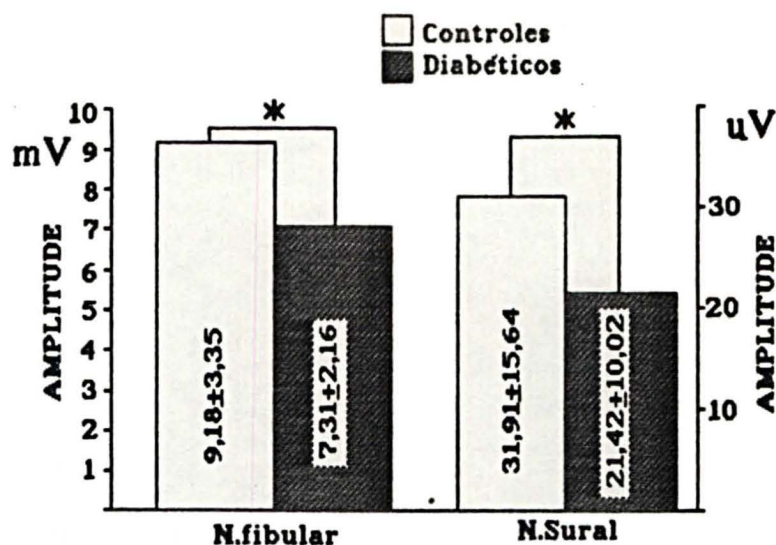


FIGURA 11 - Amplitude dos potenciais sensitivo e motor ($\bar{x} \pm s$) em diabéticos e controles.

A análise comparativa entre o grupo controle e pacientes diabéticos sem PNDS (estádio zero) mostrou semelhança entre os grupos para a VCN do n. fibular e do n. sural e para a amplitude do potencial do n. fibular. A média da amplitude do potencial do n. sural dos diabéticos sem PNDS foi inferior à do grupo controle, com diferença estatística significativa. (Figuras 12 e 13 e anexo 17.)

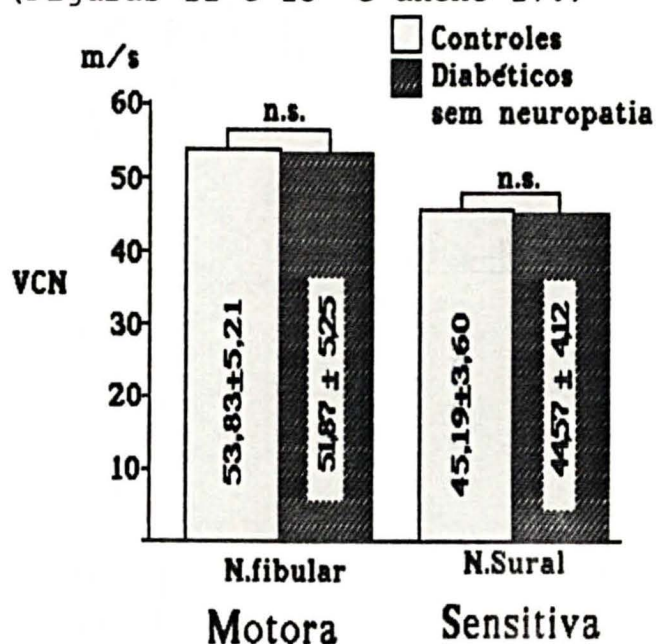


FIGURA 12 - Velocidade de condução nervosa sensitiva e motora ($\bar{x} \pm s$) em indivíduos do grupo controle e pacientes diabéticos sem polineuropatia distal simétrica.

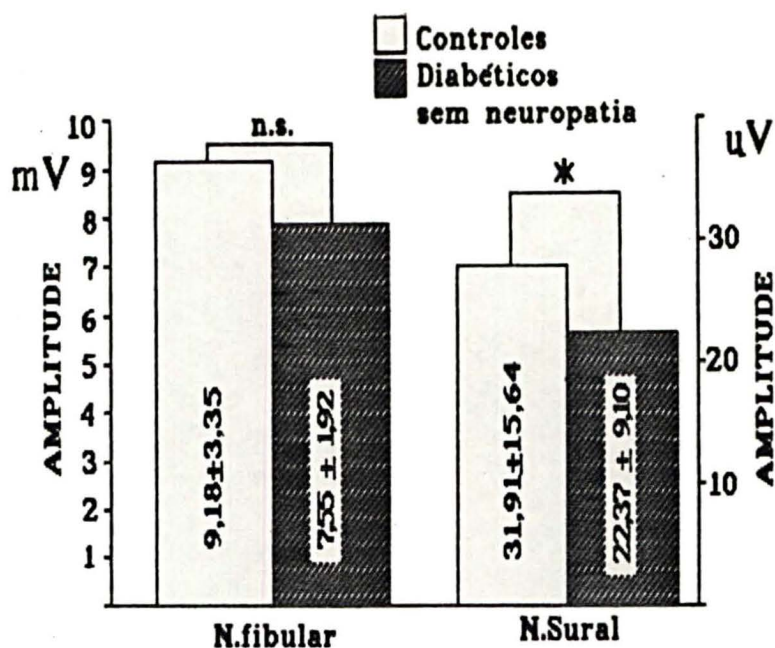


FIGURA 13 - Amplitude dos potenciais sensitivo e motor ($\bar{x} \pm s$) em indivíduos do grupo controle e diabéticos sem polineuropatia distal simétrica.

Comparando as médias obtidas no grupo controle e diabéticos com PNDs (estádios 1 e 2), encontrou-se diferença estatisticamente significativa em todos os parâmetros avaliados. (Figuras 14 e 15 e anexo 17.)

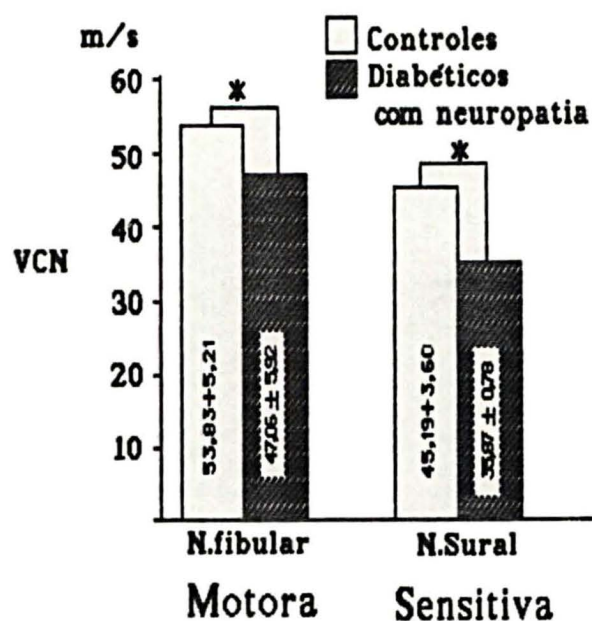


FIGURA 14 - Velocidade de condução nervosa sensitiva e motora ($\bar{x} \pm s$) em indivíduos do grupo controle e pacientes diabéticos com polineuropatia distal simétrica.

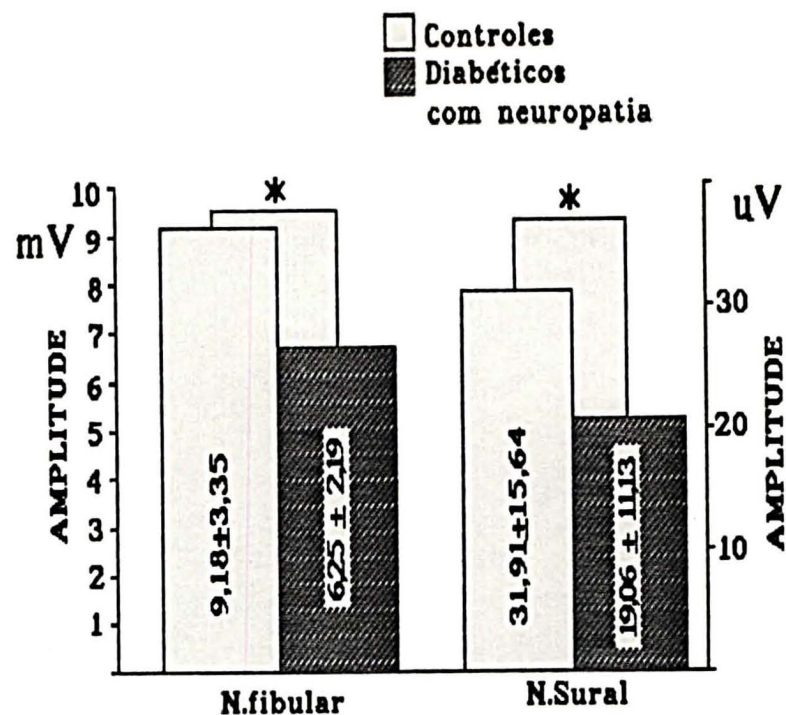


FIGURA 15 - Amplitude dos potenciais sensitivo e motor ($\bar{x} \pm s$) em indivíduos do grupo controle e diabéticos com polineuropatia distal simétrica.

3 EXAME OFTALMOLÓGICO

Dos vinte e oito pacientes submetidos à avaliação, dois (7,14%) apresentaram alterações compatíveis com retinopatia diabética (pacientes 11 e 24). (Figura 16.)

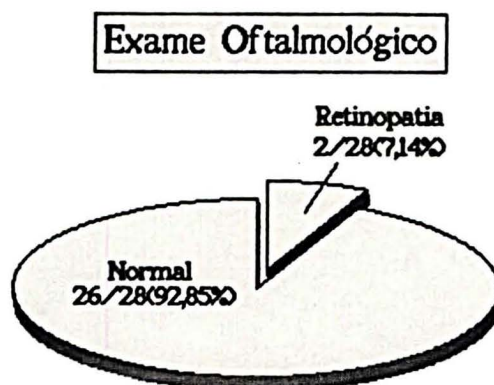


FIGURA 16 - Frequência de pacientes diabéticos com retinopatia.

4 EXAME DA ACUIDADE AUDITIVA

Todos os pacientes foram submetidos à audiometria tonal, cujos resultados apresentaram-se dentro dos limites de normalidade.

5 PESQUISA DE ALBUMINÚRIA

Todos os pacientes foram submetidos a pesquisa de albuminúria. Em todos a pesquisa de proteínas foi negativa ao Combur⁹Test[®]. A pesquisa de microalbuminúria foi positiva em nove pacientes (32,14%) (pacientes 4, 6, 8, 11, 16, 19, 24, 27 e 28). (Figura 17.)

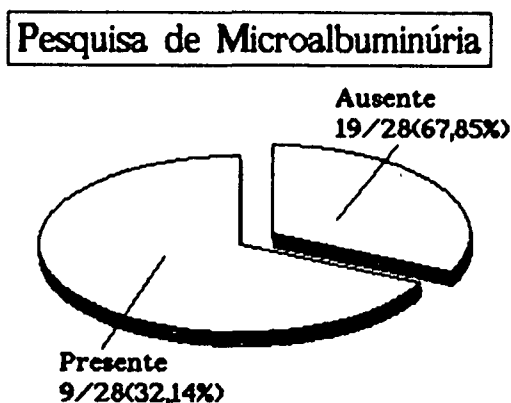


FIGURA 17 - Frequência de pacientes diabéticos com microalbuminúria positiva.

6 PESQUISA CLÍNICA DE RIGIDEZ ARTICULAR

Dos vinte e oito pacientes examinados, dezenove (67,85%) apresentaram triagem positiva para rigidez articu-

lar (pacientes 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 e 28). (Figura 18.)

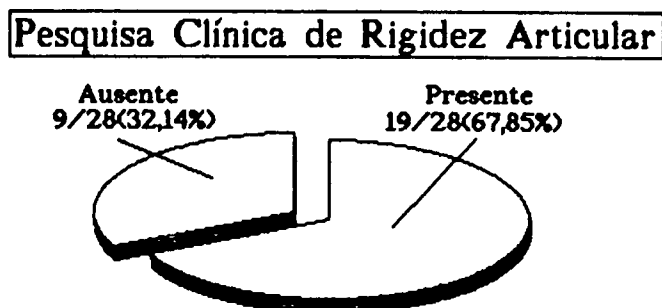


FIGURA 18 - Frequência de pacientes diabéticos com rigidez articular.

7 COMPARAÇÃO ENTRE DADOS LABORATORIAIS E POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA, COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES E RIGIDEZ ARTICULAR

a) PNDS

Compararam-se as médias global e do último ano de frutossamina, hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum, glicosúria de 24 h, lipídios totais, colesterol e triglicerídios, entre diabéticos com PNDS e sem PNDS através do teste "t" de Student. Não houve diferença significativa em todas as variáveis a 5%. Os valores de "t" seriam estatisticamente significativos a 10% para a média global da frutossamina, lipídios totais e triglicerídios. (Figuras 19 a 25 e anexo 18.)

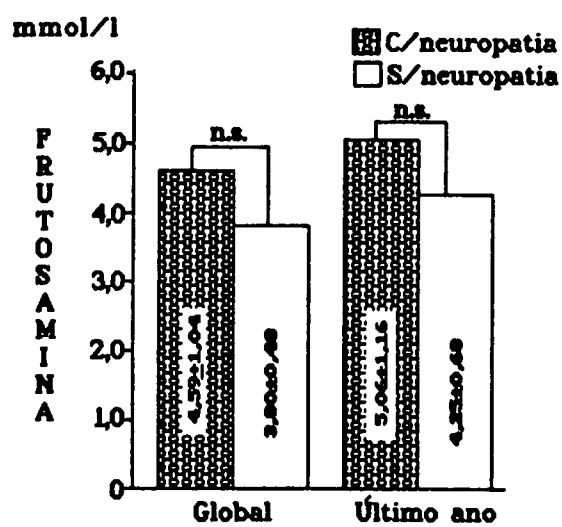


FIGURA 19 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de frutossamina entre pacientes diabéticos com e sem polineuropatia distal simétrica.

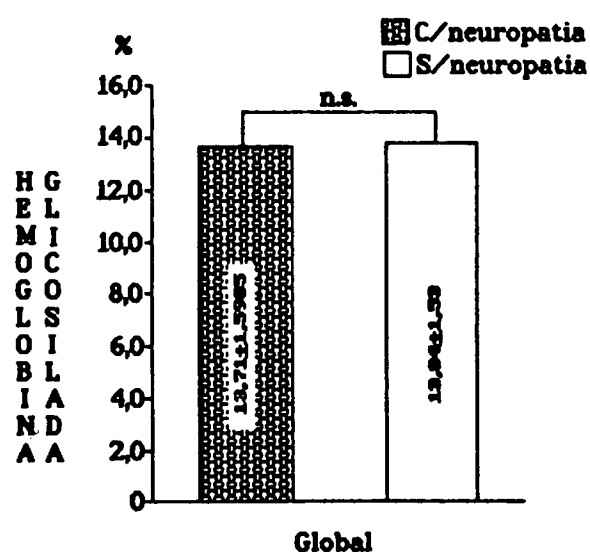


FIGURA 20 - Comparação da média ($\bar{x} \pm s$) global de hemoglobina glicosilada entre pacientes diabéticos com e sem polineuropatia distal simétrica.

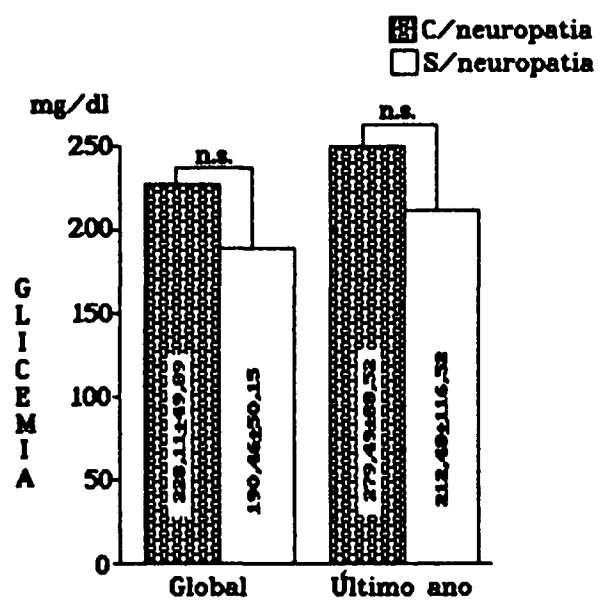


FIGURA 21 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de glicemia de jejum entre pacientes com e sem neuropatia distal simétrica.

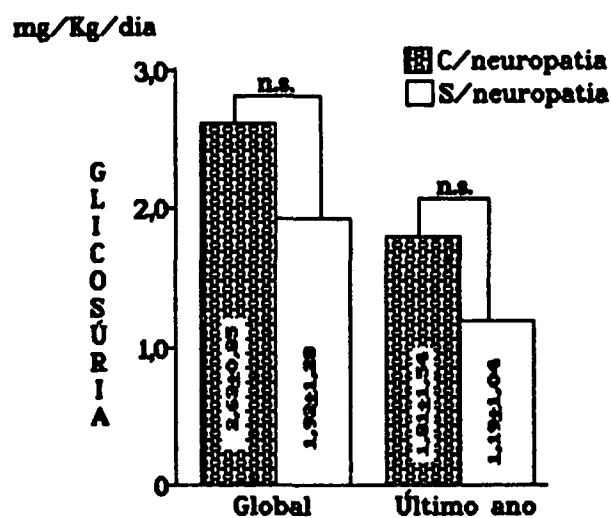


FIGURA 22 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de glicosúria de 24 horas entre pacientes com e sem polineuropatia distal simétrica.

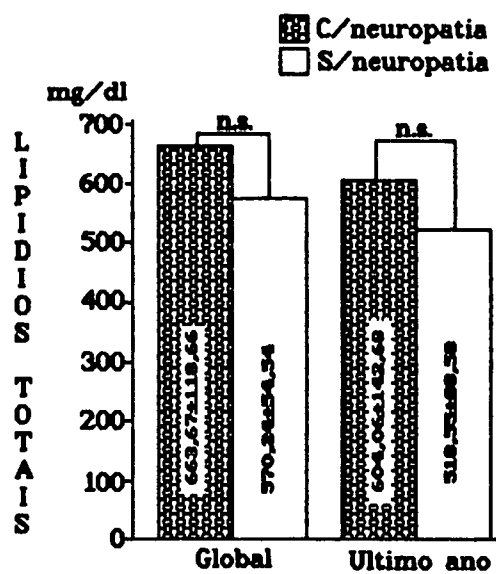


FIGURA 23 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de lipídios totais entre pacientes diabéticos com e sem polineuropatia distal simétrica.

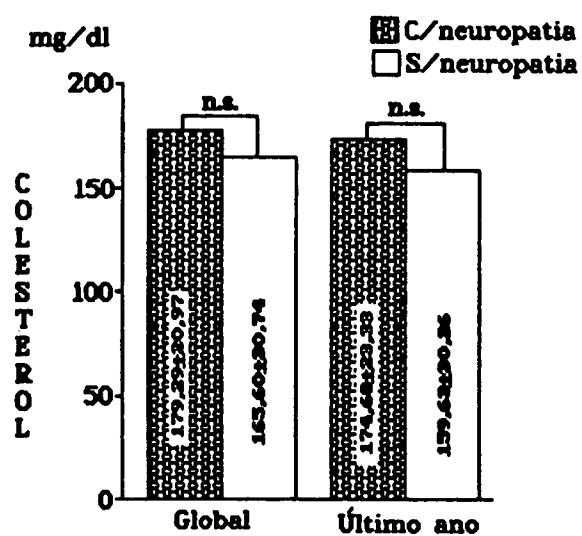


FIGURA 24 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de colesterol entre pacientes diabéticos com e sem polineuropatia distal simétrica.

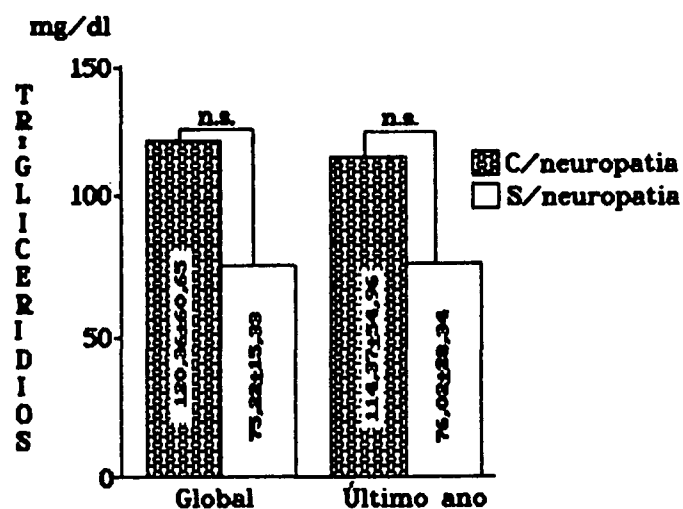


FIGURA 25 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de triglicerídios entre pacientes diabéticos com e sem polineuropatia distal simétrica.

b) Complicações microvasculares (nefropatia e retinopatia)

Compararam-se as médias global e do último ano de frutossamina, hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum, glicosúria de 24 h, lipídios totais, colesterol e triglicerídios, entre diabéticos com e sem complicações microvasculares. Os valores de "t" mostraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para todas as variáveis. (Figuras 26 a 32 e anexo 19.)

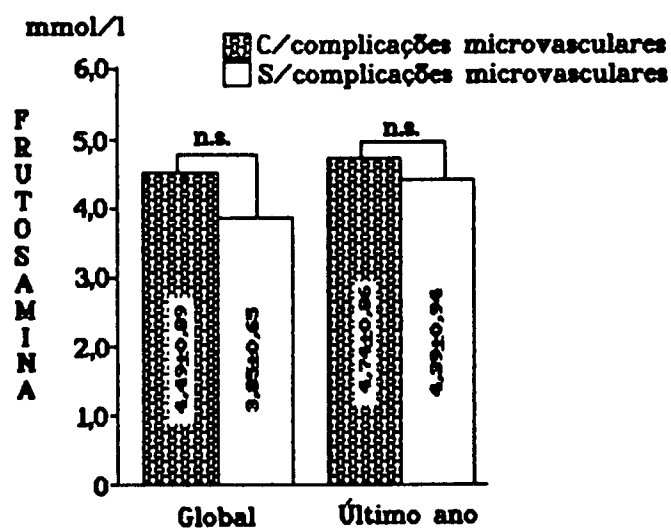


FIGURA 26 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de frutossamina entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares.

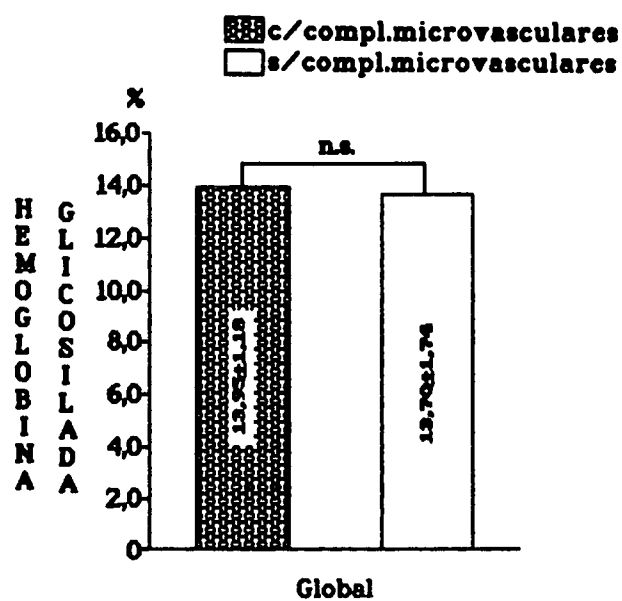


FIGURA 27 - Comparação da média ($\bar{x} \pm s$) global de hemoglobina glicosilada entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares.

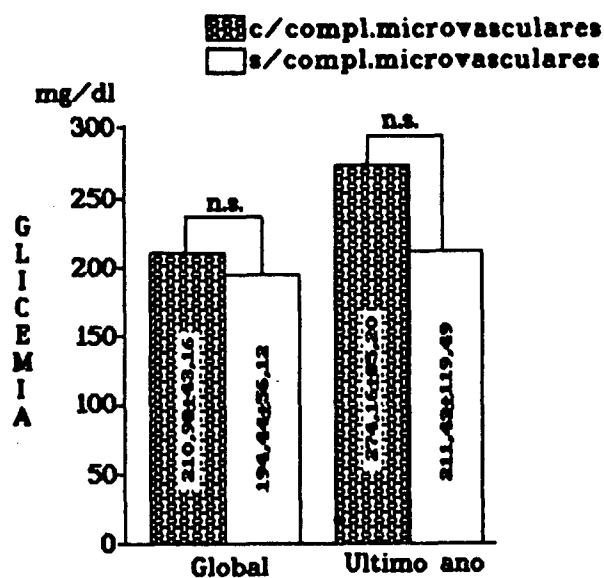


FIGURA 28 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de glicemia de jejum entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares.

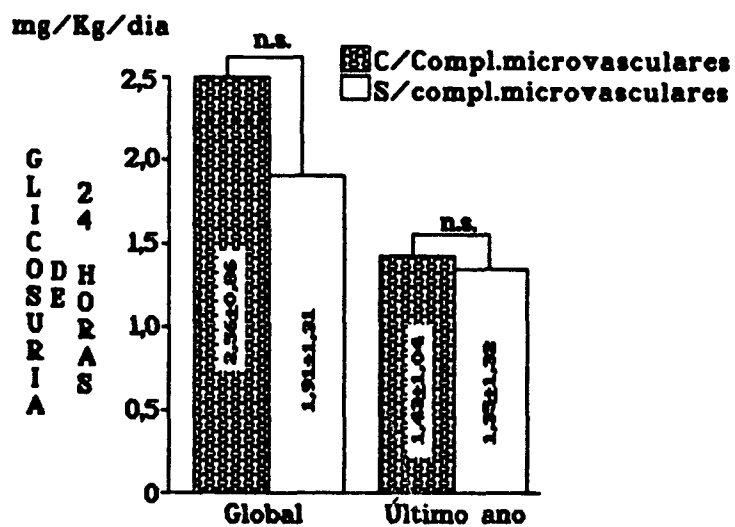


FIGURA 29 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de glicosúria de 24 horas entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares.

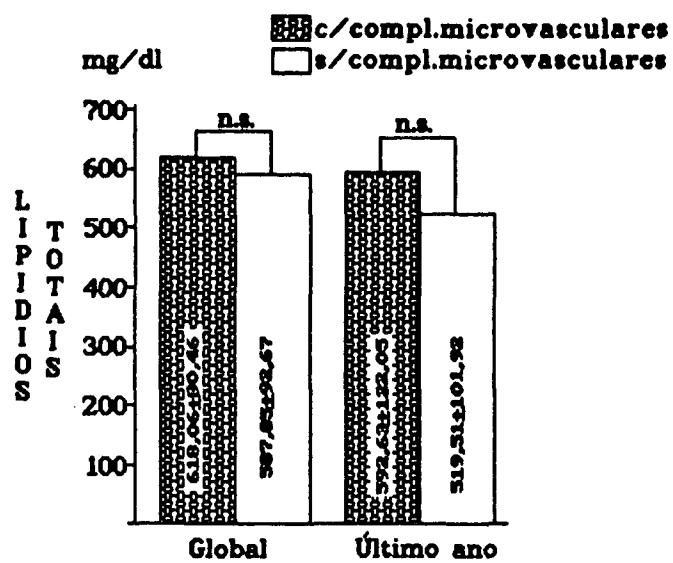


FIGURA 30 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de lipídios totais entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares.

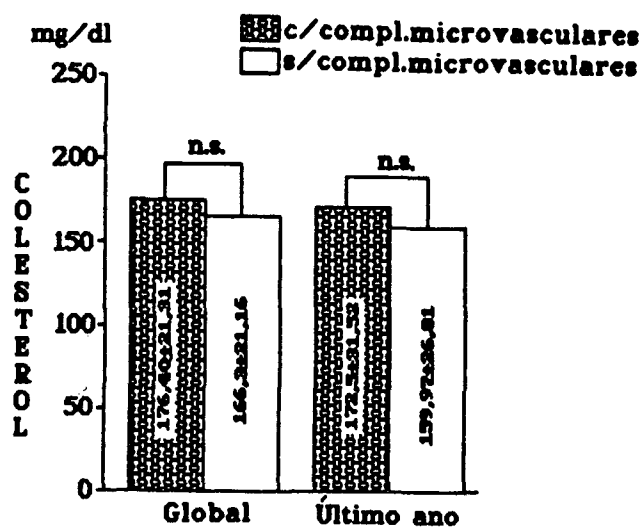


FIGURA 31 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de colesterol entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares.

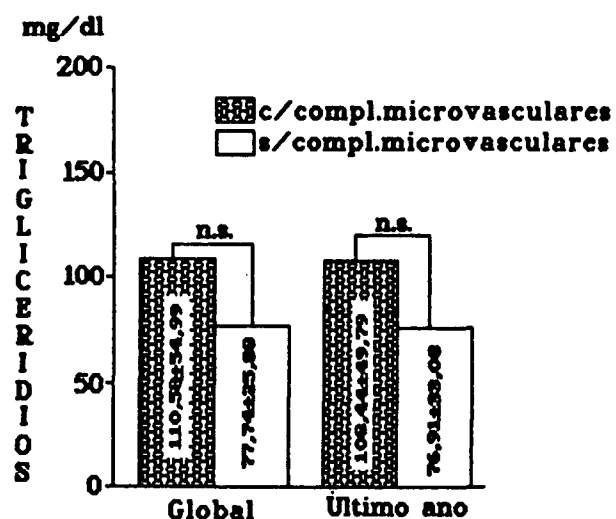


FIGURA 32 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de triglicerídeos entre pacientes diabéticos com e sem complicações microvasculares.

c) Rigidez articular

Compararam-se as médias global e do último ano de frutossamina, hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum, glicosúria de 24 h, lipídios totais, colesterol e triglicerídeos entre diabéticos com e sem rigidez articular. Os valores de "t" mostraram haver diferença estatística significativa para a média global da glicemia de jejum, lipídios totais, colesterol e triglicerídeos. Houve diferença estatística significativa para a média do último ano da glicemia de jejum, lipídios totais e colesterol. Não houve diferença estatística significativa para frutossamina e hemoglobina glicosilada. (Figuras 33 a 39 e anexo 20.)

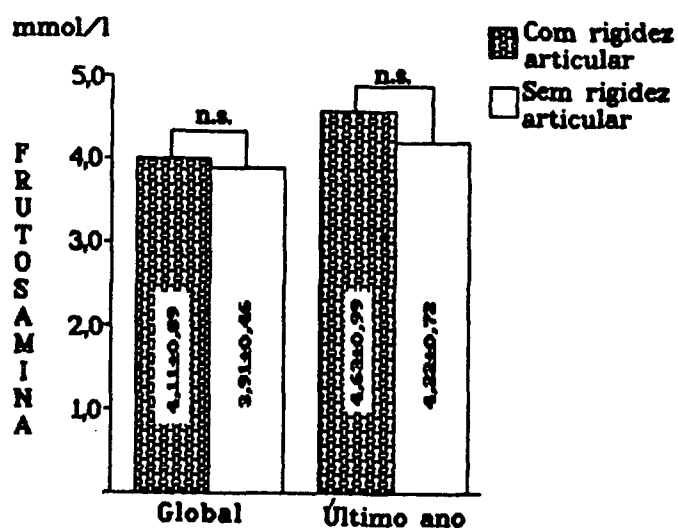


FIGURA 33 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de frutossamina entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular.

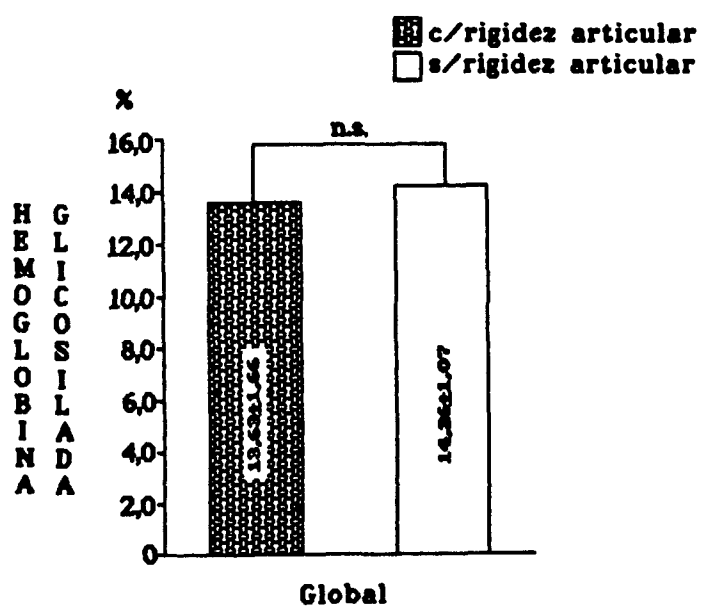


FIGURA 34 - Comparação da média global ($\bar{x} \pm s$) de hemoglobina glicosilada entre pacientes com e sem rigidez articular.

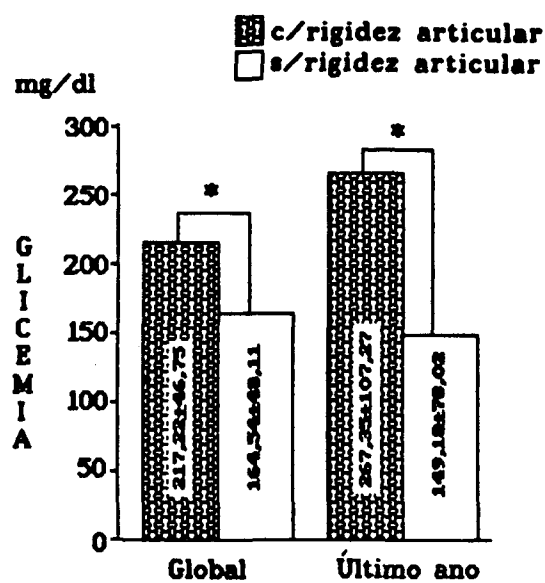


FIGURA 35 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de glicemia de jejum entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular.

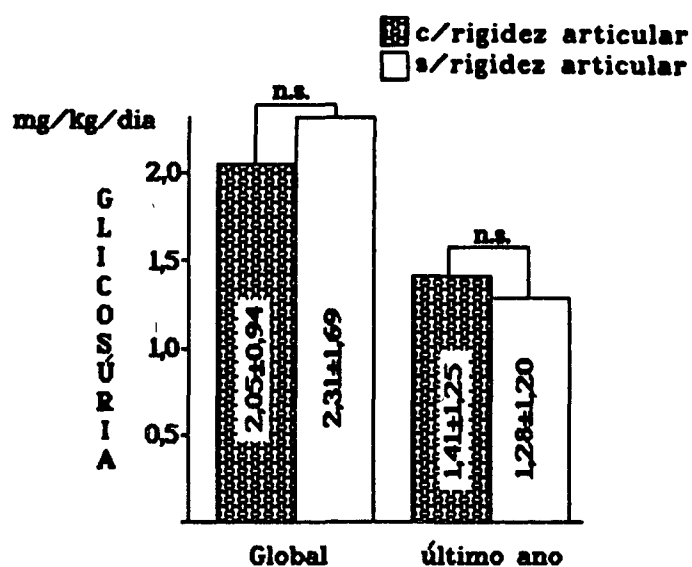


FIGURA 36 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de glicosúria de 24 horas entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular.

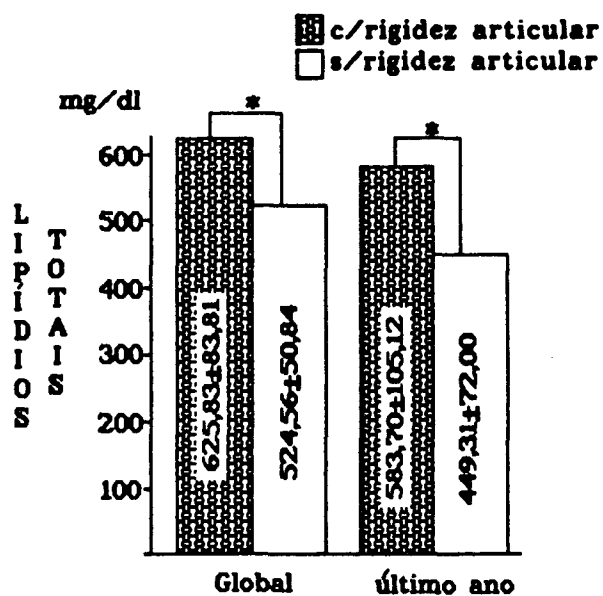


FIGURA 37 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de lipídios totais entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular.

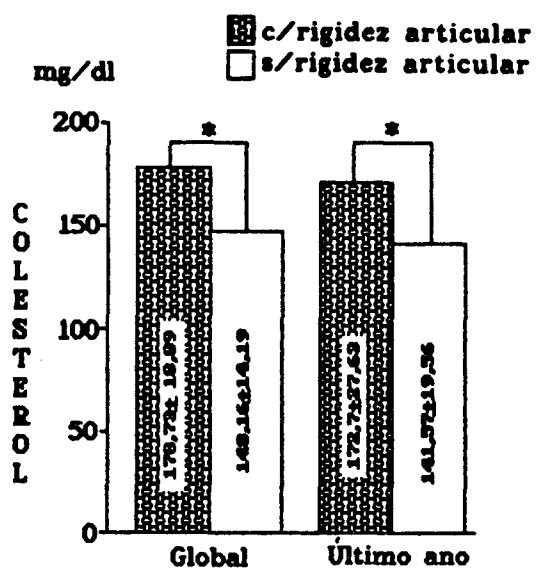


FIGURA 38 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de colesterol entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular.

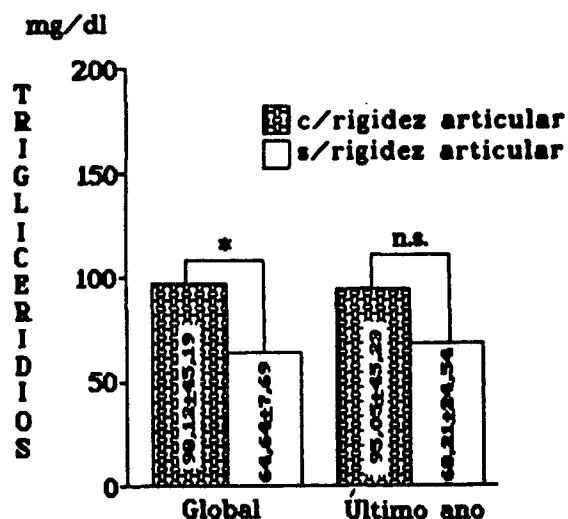


FIGURA 39 - Comparação das médias ($\bar{x} \pm s$) global e do último ano de triglicerídios entre pacientes diabéticos com e sem rigidez articular.

8 CORRELAÇÕES

As variáveis duração do diabetes, idade, idade de início, número de internações por cetoacidose, número de consultas ambulatoriais, sintomas neuropáticos, sinais ao exame neurológico, LSV, PNDS, retinopatia, nefropatia, rigidez articular, VCNNF, AMPNF, VCNNS e AMPNS foram correlacionadas entre si. Os valores de r estão nas tabelas 4 e 5.

9 RELAÇÃO ENTRE POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA, COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES, RIGIDEZ ARTICULAR E DURAÇÃO DO DIABETES

Tentou-se fazer uma avaliação dos possíveis modelos de relação entre as variáveis PNDS, nefropatia e retinopatia, rigidez articular e duração do diabetes, duas a duas, através da análise de regressão e análise de variância. Um modelo global não foi possível devido à multicolinearidade existente entre as variáveis e o tamanho da amostra.

TABELA 4 - Valores de r das correlações entre internações, duração, número de consultas, idade, início, idade de início, velocidade de condução nervosa do nervo fibular (VCNNF), amplitude do potencial do nervo fibular (AMPNF), velocidade de condução nervosa do nervo sural (VCNNS) e amplitude do potencial de ação do nervo sural (AMPNS).

	INTERNAÇÕES	DURAÇÃO	Nº DE CONSULTAS	IDADE	IDADE INÍCIO	VCNNF	AMPNF	VCNNS	AMPNS
INTERNAÇÕES	1000								
DURAÇÃO	0,5126*	1000							
Nº DE CONSULTAS	0,4970*	0,6207*	1000						
IDADE	0,3344*	0,6272*	0,4509*	1000					
IDADE INÍCIO	-0,2732	-0,5519*	-0,2804	0,3031	1000				
VCNNF	-0,4053*	-0,3054	-0,1664	-0,3841*	-0,0355	1000			
AMPNF	-0,3807*	-0,4819	-0,1679	-0,2194	0,3559	0,2995	1000		
VCNNS	-0,3359*	-0,0690	0,0134	-0,1359	-0,0548	0,5006*	0,1684	1000	
AMPNS	-0,1753	-0,2372	-0,0769	-0,0180	0,2704	-0,0003	0,1182	0,0328	1000

* Correlação significativa para $p < 0,05$.

TABELA 5 - Valores de r das correlações entre duração do diabetes, idade de início, sintomas neuropáticos, sinais neurológicos, limiar de sensibilidade vibratória (LSV), polineuropatia distal simétrica (PNDS), retinopatia, nefropatia, rigidez articular, velocidade de condução nervosa do nervo fibular (VCNNF), amplitude do potencial do nervo fibular (AMPNF), velocidade de condução nervosa do nervo sural (VCNNS) e amplitude do potencial de ação do nervo sural (AMPNS).

	DURAÇÃO DO DIABETES	IDADE DE INÍCIO	SINTOMAS NEUROPÁTICOS	SINAIS NEUROLÓGICOS	LSV	PNDS	RETINOPATIA	NEFROPATIA	RIGIDEZ ARTICULAR	VCNNF	AMPNF	VCNNS	AMPNS
DURAÇÃO DO DIABETES	1000												
IDADE DE INÍCIO	-0,5519*	1000											
SINTOMAS NEUROPÁTICOS	-0,0898	0,1400	1000										
SINAIS NEUROLÓGICOS	0,1522	-0,2197	0,5185*	1000									
LSV	0,3327*	-0,2197	0,1561	0,2561	1000								
PNDS	0,2158	0,2210	0,6455*	0,5477*	0,5804*	1000							
RETINOPATIA	-0,0689	0,2238	0,2831	0,3523*	0,4030*	0,4385*	1000						
NEFROPATIA	0,4939*	0,0049	0,3686*	0,5000	0,3330*	0,5735*	0,4000*	1000					
RIGIDEZ ARTICULAR	0,3946*	-0,0852	0,6240	-0,0088	-0,1750	0,2660	-0,1060	0,2868	1000				
VCNNF	-0,3054	-0,3550	0,0703	-0,0099	-0,2239	-0,3744*	-0,2384	-0,4356*	-0,3029	1000			
AMPNF	-0,4819	0,3559	-0,0940	0,0738	-0,2134	-0,3280*	-0,1716	0,2864	-0,4023*	0,2995	1000		
VCNNS	-0,0690	-0,0548	-0,4719	-0,4004*	-0,3310*	-0,7461*	-0,3206*	-0,3715*	0,0189	0,5006*	0,1684	1000	
AMPNS	-0,2372	0,2704	0,2519	0,1492	-0,6129	-0,1521	0,1711	0,0730	-0,2381	-0,0003	0,1184	0,0328	1000

* Correlação significativa para $p < 0,05$.

A avaliação da influência do tempo na PNDS, utilizando-se a análise de regressão e a análise de variância, mostra não haver relação entre a PNDS e a duração do diabetes. (Tabelas 6 e 7.)

TABELA 6 - Relação entre as variáveis polineuropatia distal simétrica e duração do diabetes mellitus insulín-dependente, por meio de análise de variância.

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F	SIGNIF.
Devido à regressão	1	0,3670388	0,3670388	1,78	0,1932
Independente	26	5,347247	0,2056634		

TABELA 7 - Relação entre as variáveis polineurópatia distal simétrica e duração do diabetes mellitus insulín-dependente, por meio de análise de regressão.

NOME	COEFICIENTE	DESVIO	T	BETA	SIGNIF.
Duração	0,390348E-01	0,29296E-91	0,133591E+01	0,253440E+00	0,0966
Constante	0,951981E+00				
R ²	0,642318E-01				
R ²	0,282407E-01				

A análise de variância mostra que há influência do tempo na existência de complicações microvasculares ($F=8,46 > F_t=4,23$). (Tabela 8.)

TABELA 8 - Relação entre as variáveis complicações microvasculares e duração do diabetes mellitus insulínodépendente, utilizando-se a análise de variância.

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F	SIGNIF.
Devido à regressão	1	1,499154	1,499154	8,46	0,0073
Independente	26	4,607988	0,1772303		

A análise de regressão revela que 24,5% da variação das complicações microvasculares são explicadas pela duração do DMID ($R^2=0,2455$); os demais 75,5% são devidos à existência de outras variáveis. (Tabela 9.)

TABELA 9 - Relação entre as variáveis complicações microvasculares e duração do diabetes mellitus insulínodépendente, utilizando-se a análise de regressão.

NOME	COEFICIENTE	DESVIO	T	BETA	SIGNIF.
Duração	0,788895E-01	0,271247E-01	0,290840E+01	0,495455E+01	0,0037
Constante	0,646951E+00				
R^2	0,245476E+00				
R^2 ajustado	0,216455E+00				

A análise de variância mostra que há influência da duração da doença na rigidez articular ($F=5,46 > F_t=4,23$). (Tabela 10.)

TABELA 10 - Relação entre as variáveis rigidez articular e duração do diabetes mellitus insulínodépendente, utilizando-se a análise de variância.

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SOMA DE QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F	SIGNIF.
Devido à regressão	1	1,059671	1,059671	5,46	0,0275
Independente	26	5,047472	0,1941335		

A análise de regressão mostra que 17,4% da variável rigidez articular é explicada pela variável tempo ($R^2=0,1735$); os demais 82,6% são devidos à existência de outras variáveis. (Tabela 11.)

TABELA 11 - Relação entre as variáveis rigidez articular e duração do diabetes mellitus insulínodépendente, utilizando-se a análise de regressão.

NOME	COEFICIENTE	DESVIO	T	BETA	SIGNIF.
Duração	0,663257E-01	0,283888E-01	0,233634E+01	0,416549E+00	0,0137
Constante	0,111151E+01				
R^2	0,173513E+00				
R^2 ajustado	0,141725E+00				

A análise dos dados presentes na amostra quanto às variáveis PNDS e rigidez articular mostra não haver relação entre ambas ($F=1,98 < F_t=4,23$). (Tabela 12 e 13.)

TABELA 12 - Análise da relação existente entre as variáveis rigidez articular e polineuropatia distal simétrica, por meio de análise de variância

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SOMA DE QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F	SIGNIF.
Devido à regressão	1	0,4321432	0,4321432	1,98	0,1713
Independente	36	5,675000	0,2182692		

TABELA 13 - Análise da relação existente entre as variáveis rigidez articular e polineuropatia distal simétrica, utilizando-se a análise de regressão.

NOME	COEFICIENTE	DESVIO	T	BETA	SIGNIF.
Neuropatia	0,275000E+00	0,195441E+01	0,140708E+01	0,266008E+00	0,0856
Constante	0,132500E+01				
R ²	0,707603E-01				
R ² ajustado	0,350203E-01				

A análise de variância das variáveis rigidez articular e complicações microvasculares mostra não haver relação entre ambas ($F=2,76 < F_t=4,23$). (Tabelas 14 e 15.)

TABELA 14 - Análise da relação existente entre as variáveis rigidez articular e complicações microvasculares, por meio de análise de variância.

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SOMA DE QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F	SIGNIF.
Devido à regressão	1	0,5866749	0,5866749	2,76	0,1085
Independente	26	0,2123257			

TABELA 15 - Análise da relação existente entre as variáveis rigidez articular e complicações microvasculares, por meio de análise de regressão.

NOME	COEFICIENTE	DESVIO	T	BETA	SIGNIF.
Nefropatia	0,309942E+00	0,186459E+00	0,166225E+01	0,309942E+00	0,0542
Constante	0,126901E+01				
R ²	0,960638E-01				
R ² ajustado	0,612970E-01				

A análise de variância mostra que há relação entre as variáveis PNDS e complicações microvasculares (nefropatia e retinopatia) ($F=13,21 > F_t=4,23$). (Tabela 16.)

TABELA 16 - Análise de variância entre as variáveis polineuropatia distal simétrica e complicações microvasculares.

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SOMA DE QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F	SIGNIF.
Devido à regressão	1	2,057143	2,057143	13,21	0,0012
Independente	26	4,049999	0,1557692		

A análise de regressão mostra que existe uma relação de 33,7% entre as variáveis complicações microvasculares e PNDS. Nos demais 66,3% elas se comportam de forma independente. (Tabela 17.)

TABELA 17 - Parâmetros da regressão entre as variáveis polineuropatia distal simétrica e complicações microvasculares.

NOME	COEFICIENTE	DESVIO	T	BETA	SIGNIF.
Neuropatia	0,600000E+00	0,165105E+00	0,363406E+01	0,580381E+00	0,0006
Constante	0,550000E+00				
R ²	0,336842E+00				
R ² ajustado	0,311336E+00				

10. DISSOCIAÇÃO DO NERVO SURAL

Os oito pacientes diabéticos pertencentes aos estádios 1 e 2 da PNDS foram submetidos à biópsia de n. sural.

Destes, apenas um (caso 26, figura 52) apresentou fibras com morfologia compatível com a normal, 95,0% das fibras dos tipos A e B (figura 40).

Em todos os demais houve diminuição do número de fibras A e B (figura 40) em relação ao padrão normal. Com relação aos outros tipos de fibras, observou-se predomínio de fibras C, D e F (figs. 41, 42, 43 e 45) nos casos 4, 6, 8, 11, 18, 24 e 27. (Figuras 46 a 51 e 53).

Fibras do tipo E (figura 44) foram observadas nos pacientes 8, 11, 18 e 24 (figs. 48 a 51). Em dois casos (8 e 18) a contagem de fibras do tipo E foi inferior ao valor considerado normal, isto é, até três em 100 fibras avaliadas. O paciente 24 apresentou 5 fibras do tipo E. O paciente 6, com maior duração do DMID e alterações nos quatro parâmetros utilizados para o diagnóstico da PNDS, apresentou a maior frequência dessas fibras (15,0%).

A média do número de fibras A e B encontradas nos pacientes deste estudo foi comparada com a média encontrada em indivíduos normais.⁵⁶ Compararam-se também as médias do número de outras fibras encontradas. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa (valor de "t"=3,9815). (Figura 54.)

Na tentativa de comparar o número de fibras do tipos A e B com os valores obtidos no estudo da condução nervosa,

separaram-se os pacientes em dois grupos. Um com mais de 60% de fibras dos tipos A e B (Grupo I - pacientes 4, 11, 18 e 26) e outro com menos de 60% de fibras dos tipos A e B (grupo II - pacientes 6, 8, 24 e 27). Compararam-se as médias dos parâmetros do ECN entre os dois grupos, por meio do teste "t" de Student. Não houve diferença estatisticamente significativa. (Tabela 18.)

TABELA 18 - Comparação das médias dos parâmetros do estudo da condução nervosa entre os Grupos I e II, utilizando-se o teste "t" de Student.

	GRUPO I ($\bar{x} \pm s$)	GRUPO II ($\bar{x} \pm s$)	VALOR DE "t"	P
VCNNF (m/s)	48,37 \pm 3,42	45,75 \pm 7,08	0,6672	n.s.
AMPNF (mV)	6,47 \pm 2,53	5,95 \pm 1,74	0,3412	n.s.
VCNNS (m/s)	35,75 \pm 0,82	36,00 \pm 0,70	0,4589	n.s.
AMPNS (μ v)	15,72 \pm 11,83	23,00 \pm 8,77	1,0690	n.s.

VCNNF - velocidade de condução nervosa do nervo fibular;
 AMPNF - amplitude do potencial do nervo fibular;
 VCNNS - velocidade de condução nervosa do nervo sural;
 AMPNS - amplitude do potencial de ação do nervo sural.

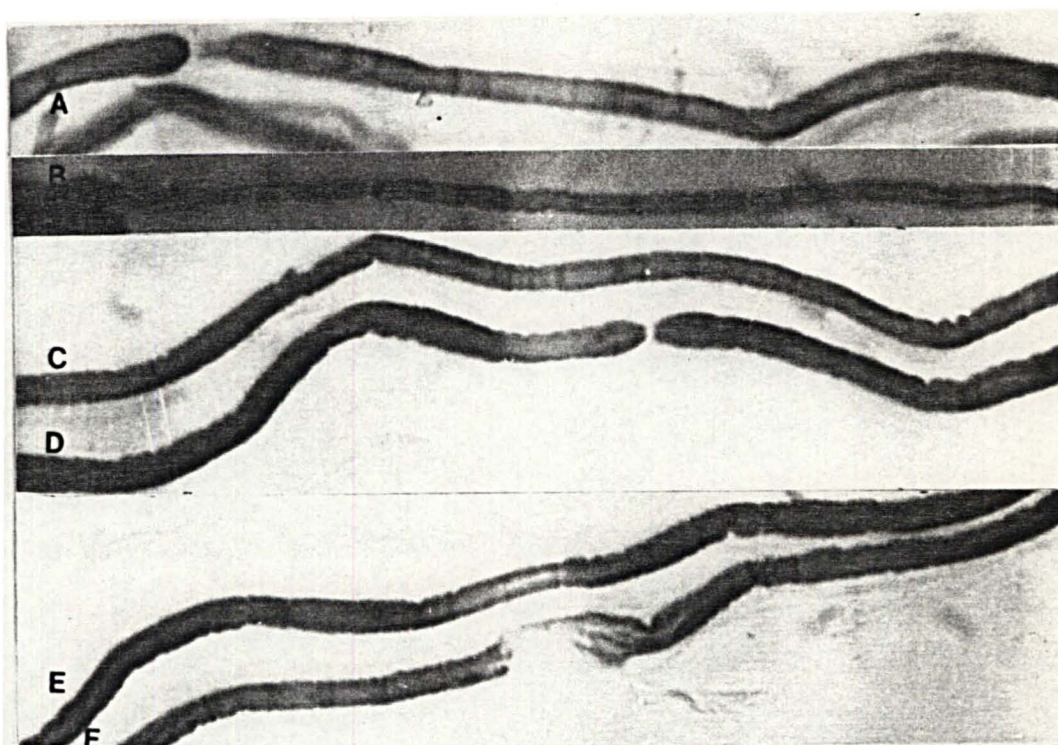


FIGURA 40 - Dissociação de fibras do nervo sural do caso 18. Porções consecutivas A e B mostram fibra com mielina regular e sem anormalidades no internodo (fibra do tipo A). Porções C, D, E e F mostram fibras semelhantes à anterior, porém com irregularidades da mielina mais acentuada (fibra do tipo B). Na porção F, observa-se artefato devido a traumatismo durante a dissociação. (x 400)

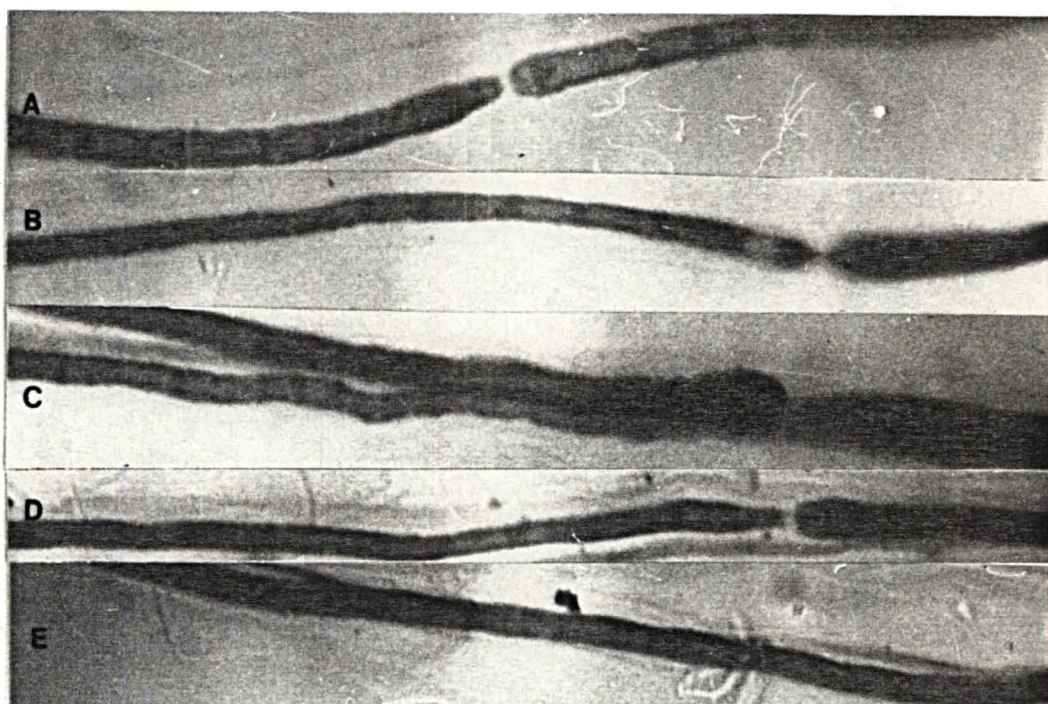


FIGURA 41 - Dissociação de fibras do nervo sural do caso 6. Em A observa-se região paranodal com características normais. As porções consecutivas (B-E) mostram desmielinização paranodal (fibra do tipo C). (x 400)

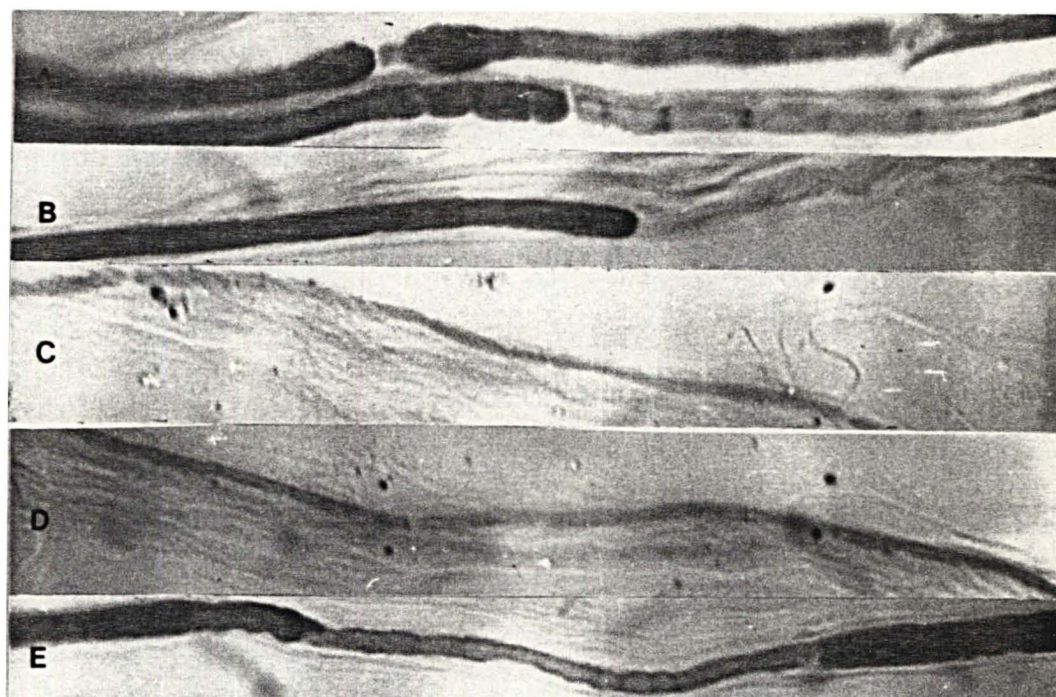


FIGURA 42 - Dissociação de fibras do nervo sural do caso 6. Porções consecutivas de fibra mielinizada mostram desmielinização paranodal (A) e desmielinização internodal (B-D). Na porção E observa-se remielinização (fibra do tipo D). (x 400)

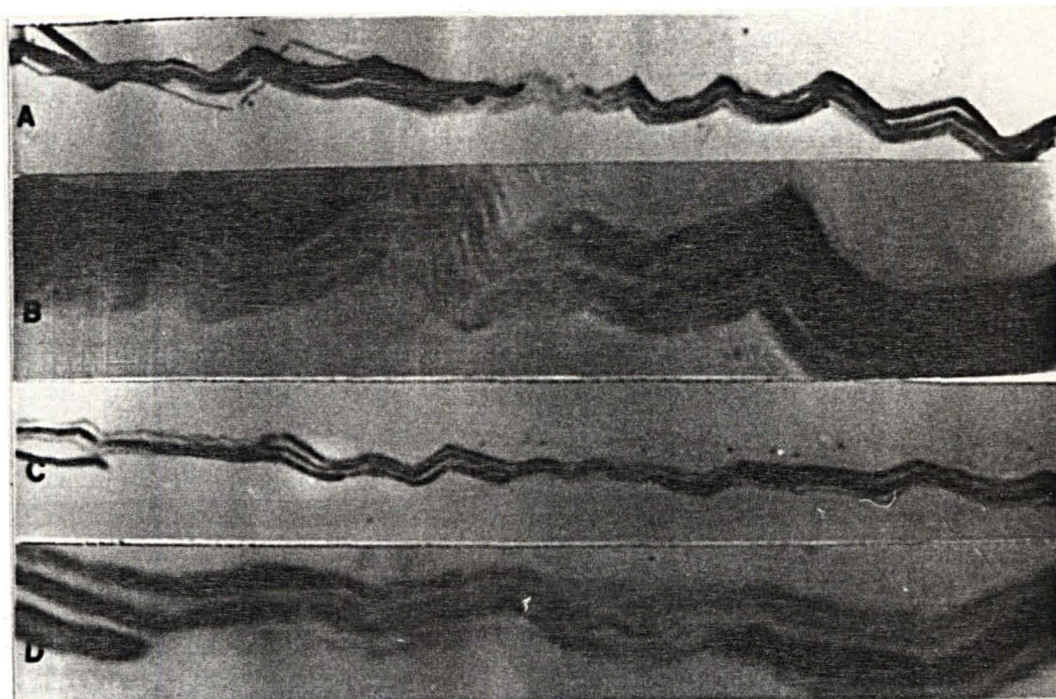


FIGURA 43 - Dissociação de fibras do nervo sural do caso 27. Porções consecutivas ao longo das fibras mielinizadas com regiões de desmielinização paranodal e internodal, com ovóides de mielina grosseiros (B-D). Estas alterações caracterizam uma fibra do tipo D. (A e C: X 100; B e D: x 400)

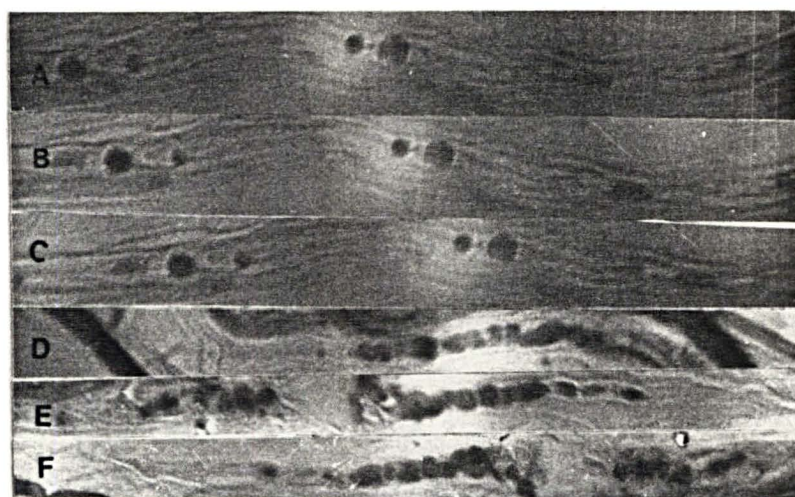


FIGURA 44 - Dissociação de fibras do nervo sural do caso 24. Porções consecutivas (A-F) de fibras mostram filas de ovóides de mielina num mesmo estágio de degeneração, caracterizando fibra do tipo E. (x 400)

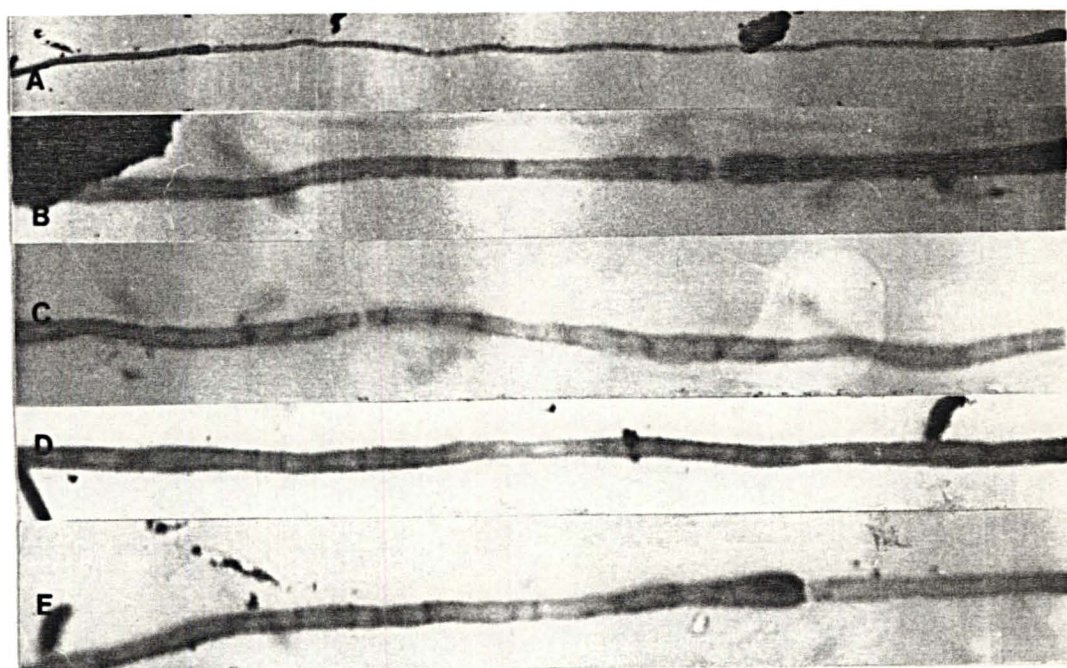


FIGURA 45 - Dissociação de fibras do nervo sural do caso 6. Porções consecutivas ao longo de fibra mielinizada, mostrando grande variabilidade da espessura da mielina. Fibra do tipo F. (A: x100; B, C, D, E: x 400)

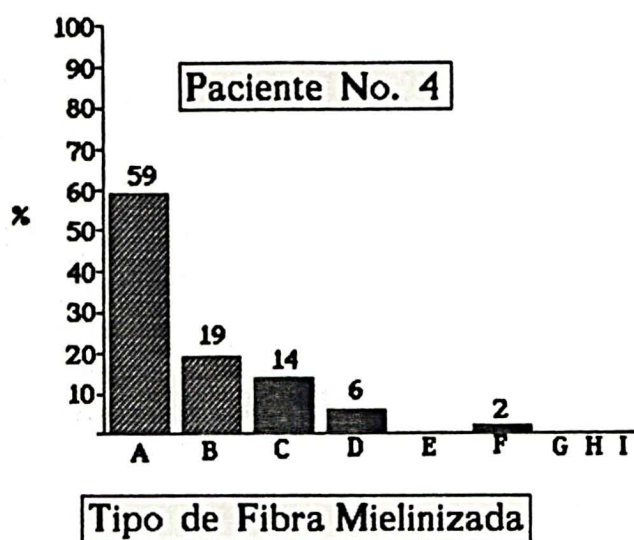


FIGURA 46 - Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 4.

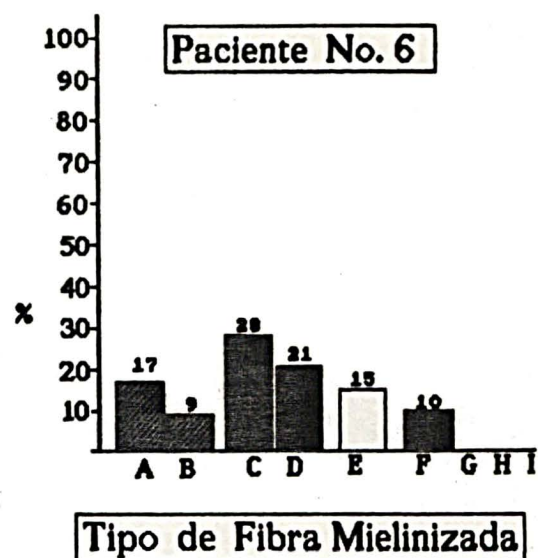


FIGURA 47 - Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 6.

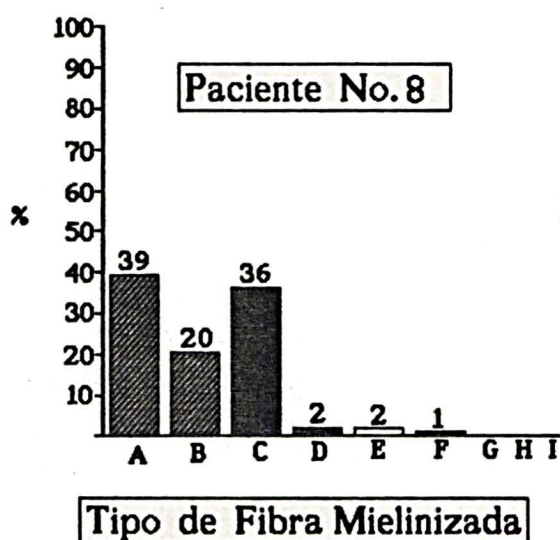


FIGURA 48 - Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 8.

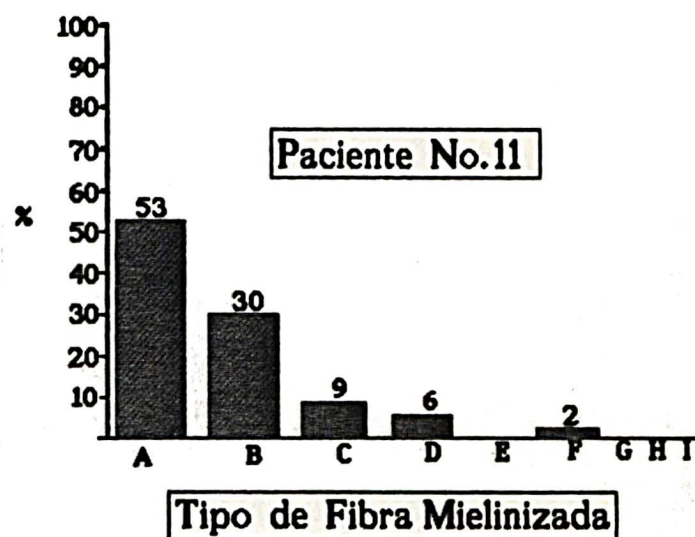


FIGURA 49 - Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 11.

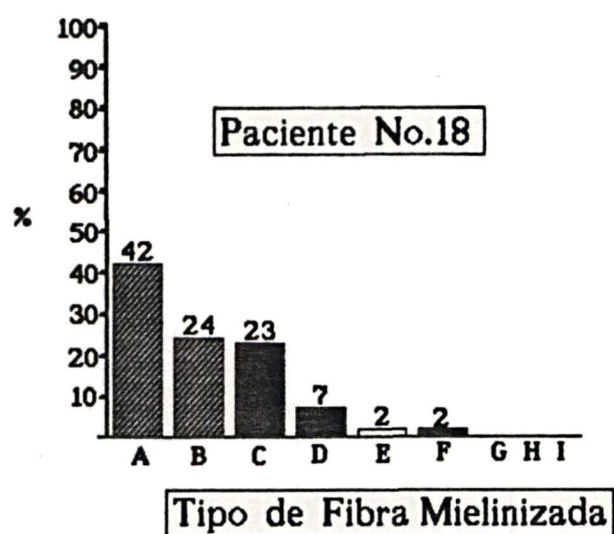


FIGURA 50 - Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 18.

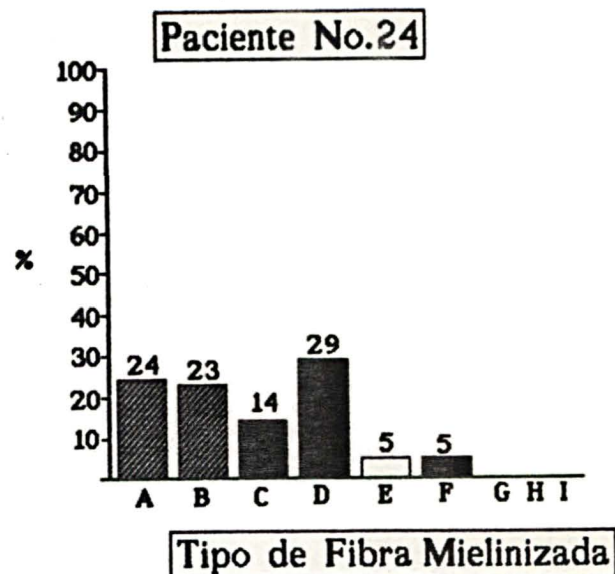


FIGURA 51 - Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 24.

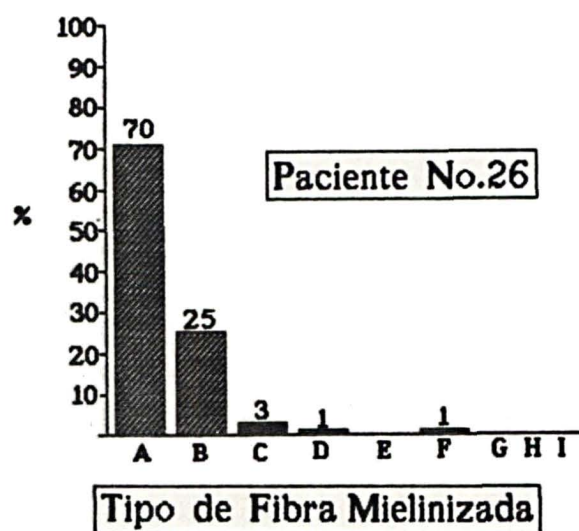


FIGURA 52 - Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 26.

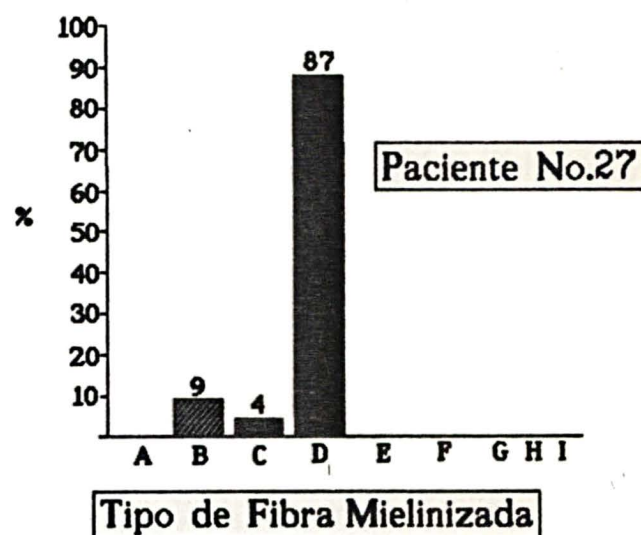


FIGURA 53 - Distribuição de fibras mielinizadas do nervo sural do paciente nº 27.

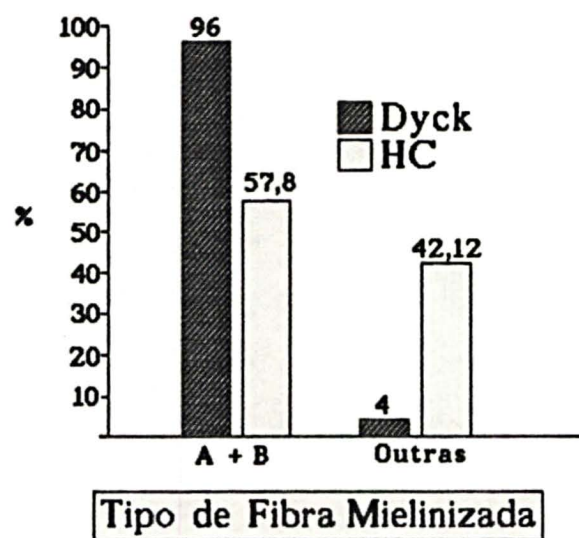


FIGURA 54 - Distribuição de fibras do nervo sural (\bar{x}) do tipo A e B e outras (C, D, E e F) do grupo controle e do presente estudo.

DISCUSSÃO

O diabetes mellitus insulino dependente (DMID) é uma síndrome clínica heterogênea que se caracteriza por anormalidades endócrino-metabólicas que culminam com o óbito se terapia insulínica não for instituída. Com a descoberta da insulina na década de 1920 e seu uso terapêutico em pacientes portadores de DMID houve aumento da sobrevida. A evolução crônica desses pacientes mostrou uma prevalência crescente de complicações degenerativas que são causas de morbidade e mortalidade elevadas.^{79,176}

Na maioria dos casos o diagnóstico da retinopatia, nefropatia e neuropatia é feito tardiamente, com comprometimento desses órgãos já estabelecido, havendo muito pouco a ser feito por esses pacientes. Daí a necessidade de utilização de métodos diagnósticos sensíveis que possam ser utilizados sistematicamente na população diabética, visando o diagnóstico precoce, com o intuito de prolongar a sobrevida sem complicações.^{48, 49, 123, 135, 190, 233}

Muitos esforços têm sido realizados com o intuito de aprofundar o conhecimento sobre a prevalência dessas complicações, seus fatores de risco, fisiopatologia, prognóstico e terapêutica.

A - POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA DIABÉTICA

A neuropatia diabética representa uma das mais frequentes complicações do diabetes mellitus.⁵³ Na população pediátrica a forma mais comum é a polineuropatia distal simétrica (PNDS), responsável por aproximadamente 3/4 dos casos de neuropatia diabética.^{83,179}

A prevalência da PNDS em diabéticos insulínos dependentes oscila nas diferentes casuísticas, dependendo dos critérios diagnósticos adotados e da metodologia empregada. Na revisão de literatura encontramos os seguintes dados sobre a prevalência da neuropatia periférica em diabéticos insulínos dependentes. (Quadro 3.)

1 DIAGNÓSTICO DA POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA

a) Sintomas

A presença de sintomas neuropáticos em crianças com neuropatia diabética é pouco freqüente. LUDVIGSON et al.¹⁴¹ (quadro 3) encontraram entre 64 pacientes, 34 (50,7%) com alguma anormalidade no estudo da condução nervosa (ECN) e apenas dois apresentavam sintomas.

No trabalho de YOUNG et al.²³² (quadro 3), a prevalência de anormalidade em algum dos parâmetros do ECN foi de 72% e nenhum paciente apresentava sintomatologia referente ao sistema nervoso periférico.

QUADRO 3 - Prevalência de neuropatia periférica em crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus insulino dependente.
(Continua)

AUTOR	NÚMERO DE PACIENTES	IDADE	DURAÇÃO DO DMID	FREQUÊNCIA (%)	PARÂMETROS AVALIADOS PARA O DIAGNÓSTICO
GANSTORP et al. 1966	107	5 a 16 anos	semanas a 15 anos	16	<p>SINTOMAS, SINAIS E ESTUDOS DA CONDUÇÃO NERVOSA (ECN)</p> <p>Grupo Controle para o ECN:</p> <p>4-12 meses 1-3 anos 3-8 anos 8-16 anos</p> <p>VCNM n. ulnar (m/s) 35-39 40-44 45-49 50-54</p> <p>VCNM n. mediano (m/s) 25-29 35-39 40-44 45-49</p> <p>VCNM n. fibular (m/s) 30-34 40-44 40-44 40-44</p> <p>VCNS n. mediano (m/s) 15-19 20-24 24-28 28-32</p> <p>Anormal: Pacientes com valores inferiores ao valor mínimo da tabela.</p>
MARCUS et al. 1973	69	4 1/2 a 17 1/2 anos	semanas a 15 1/2 anos	25	<p>SINTOMAS, SINAIS, ECN</p> <p>Grupo controle para o ECN (24 indivíduos):</p> <p>\bar{x}</p> <p>VCNM n. ulnar 58,9 m/s</p> <p>VCNM n. fibular 55,7 m/s</p> <p>Anormal: Pacientes com valores inferiores ao valor da média.</p>
ENG et al. 1976	109	5 a 17 anos	semanas a mais de 5 anos	14-48	<p>ECN</p> <p>Grupo Controle (67 indivíduos):</p> <p>$\bar{x} \pm s$</p> <p>VCNM n. mediano (m/s) 54,4 \pm 7,6</p> <p>Latência sensitiva do n. mediano (m/s) 2,8 \pm 0,35</p> <p>VCNM n. fibular (m/s) 48,5 \pm 6,0</p> <p>Anormal: Pacientes com valores inferiores a \bar{x}-2s.</p>

QUADRO 3 (Continuação)

AUTOR	NÚMERO DE PACIENTES	IDADE	DURAÇÃO DO DMID	FREQUÊNCIA (%)	PARÂMETROS AVALIADOS PARA O DIAGNÓSTICO																					
LUDVIGSON et al. 1979	67	5 a 20 anos	4 a 17 anos ($\bar{x} \pm s = 7,7 \pm 3,4$)	50,7	SINAIS, LIMAR DE SENSIBILIDADE VIBRATÓRIA (LSV) e ECN <div><div><div>VCNS n. ulnar</div><div>VCNS n. mediano</div><div>VCNS n. sural</div></div><div><div>< 50 m/s</div></div></div> Anormal:																					
YOUNG et al. 1983	91	16 a 19 anos	6m a 17 anos ($\bar{x} = 5$ anos)	72	SINAIS, ECN Grupo controle (20 indivíduos, 16 a 19 anos): <table><tr><td></td><td>\bar{M} ($\bar{x} \pm s$)</td><td>\bar{F} ($\bar{x} \pm s$)</td></tr><tr><td>VCNM n. mediano (ms)</td><td>54,6\pm3,2</td><td>60,6\pm3,7</td></tr><tr><td>VCNS n. mediano (m/s)</td><td>46,2\pm3,4</td><td>37,5\pm2,3</td></tr><tr><td>AMP n. mediano (mV)</td><td>9,0\pm1,2</td><td>16,4\pm4,1</td></tr><tr><td>VCNM n. fibular (m/s)</td><td>48,8\pm2,0</td><td>51,5\pm3,5</td></tr><tr><td>VCNS n. sural (m/s)</td><td>39,8\pm2,6</td><td>35,7\pm2,7</td></tr><tr><td>AMP n. sural (μV)</td><td>11,4\pm3,1</td><td>11,9\pm6,1</td></tr></table> Anormal: VCN: Pacientes com valores inferiores a $\bar{x}-2s$. AMPLITUDE: Pacientes com valores inferiores ao menor valor obtido no grupo controle.		\bar{M} ($\bar{x} \pm s$)	\bar{F} ($\bar{x} \pm s$)	VCNM n. mediano (ms)	54,6 \pm 3,2	60,6 \pm 3,7	VCNS n. mediano (m/s)	46,2 \pm 3,4	37,5 \pm 2,3	AMP n. mediano (mV)	9,0 \pm 1,2	16,4 \pm 4,1	VCNM n. fibular (m/s)	48,8 \pm 2,0	51,5 \pm 3,5	VCNS n. sural (m/s)	39,8 \pm 2,6	35,7 \pm 2,7	AMP n. sural (μ V)	11,4 \pm 3,1	11,9 \pm 6,1
	\bar{M} ($\bar{x} \pm s$)	\bar{F} ($\bar{x} \pm s$)																								
VCNM n. mediano (ms)	54,6 \pm 3,2	60,6 \pm 3,7																								
VCNS n. mediano (m/s)	46,2 \pm 3,4	37,5 \pm 2,3																								
AMP n. mediano (mV)	9,0 \pm 1,2	16,4 \pm 4,1																								
VCNM n. fibular (m/s)	48,8 \pm 2,0	51,5 \pm 3,5																								
VCNS n. sural (m/s)	39,8 \pm 2,6	35,7 \pm 2,7																								
AMP n. sural (μ V)	11,4 \pm 3,1	11,9 \pm 6,1																								
KÄÄR et al. 1983	161	5,1 a 19,3 anos ($\bar{x} \pm s = 12,5 \pm 3,6$)	0,6 a 14,9 anos ($\bar{x} \pm s = 5,3 \pm 3,9$)	30	ECN Grupo controle (55 pacientes, 5,1 a 18,6 anos): $\bar{x} \pm s$ <table><tr><td>VCNM n. mediano (m/s)</td><td>58,9\pm4,6</td></tr><tr><td>VCNM n. fibular (m/s)</td><td>55,7\pm4,5</td></tr><tr><td>VCNS n. mediano (m/s)</td><td>50,7\pm4,8</td></tr></table> Anormal: Pacientes com valores inferiores a $\bar{x}-2s$.	VCNM n. mediano (m/s)	58,9 \pm 4,6	VCNM n. fibular (m/s)	55,7 \pm 4,5	VCNS n. mediano (m/s)	50,7 \pm 4,8															
VCNM n. mediano (m/s)	58,9 \pm 4,6																									
VCNM n. fibular (m/s)	55,7 \pm 4,5																									
VCNS n. mediano (m/s)	50,7 \pm 4,8																									

QUADRO 3 (Conclusão)

AUTOR	NÚMERO DE PACIENTES	IDADE	DURAÇÃO DO DMID	FREQUÊNCIA (%)	PARÂMETROS AVALIADOS PARA O DIAGNÓSTICO
DORCHY et al. 1985	61	7-22 anos ($\bar{x} \pm s = 14,6 \pm 3,8$)	1 a 15 anos ($\bar{x} \pm s = 6,8 \pm 3,8$)	36	SINAIS E ECN Grupo controle (18 pacientes, 6 a 13 anos): VCNM n. fibular $56,5 \pm 5,5$ (m/s) Anormal: Pacientes com valores inferiores a $\bar{x} - 2s$.
DCCT Research Group, 1988	278	13 a 39 anos	1 a 15 anos	39	SINAIS E SINTOMAS
GALLAI et al. 1988	50	9 a 16 anos ($\bar{x} \pm s = 13 \pm 1,3$)	$\bar{x} \pm s = 2,3 \pm 1,4$	44	ECN Grupo controle (30 indivíduos, 10 a 17 anos) $\bar{x} \pm s$ VCNM n. mediano $55,0 \pm 3,8$ (m/s) VCNM n. tibial posterior $51,1 \pm 4,1$ (m/s) VCNS n. radial $58,7 \pm 3,1$ (m/s) VCNS n. sural $50,8 \pm 3,2$ (m/s) Anormal: Pacientes com valores inferiores a $\bar{x} - 2s$.
PRESENTE ESTUDO 1991	28	8 a 19 anos ($\bar{x} \pm s = 13,04 \pm 2,61$)	5 a 16 anos ($\bar{x} \pm s = 8,48 \pm 2,98$)	28,6	SINAIS, SINTOMAS, LSV E ECN Grupo controle (28 indivíduos, 8 a 19 anos): $\bar{x} \pm s$ VCNM n. fibular $53,83 \pm 5,21$ (m/s) AMP n. fibular $9,18 \pm 3,35$ (mV) VCNS n. sural $45,19 \pm 3,60$ (m/s) AMP n. sural $31,91 \pm 15,64$ (μV) Anormal: Duas alterações entre: sintomas, sinais, LSV e ECN (valores inferiores ao intervalo de confiança).

ECN - estudo da condução nervosa; LSV - limiar de sensibilidade vibratória; VCNM - velocidade de condução nervosa motora; VCNS - velocidade de condução nervosa sensitiva; AMP - amplitude do potencial.

O DCCT Research Group⁴⁶ (quadro 3) encontrou 16% dos pacientes com sintomas, tendo sido de 30% a frequência de sinais clínicos de neuropatia.

No nosso estudo, 14,28% dos pacientes apresentaram sintomas neuropáticos. Os sintomas referidos com maior frequência pelos pacientes foram câimbras, parestesias formigantes e dores musculares em repouso (tabela 1). A ocorrência desses sintomas foi relatada como ocasional em todos os casos.

b) Sinais clínicos

A presença de sinais ao exame neurológico também não é muito freqüente na PNDS diabética. LUDVIGSON et al.¹⁴¹ (quadro 3) encontraram sinais clínicos de neuropatia em 22,4% dos seus pacientes, sendo o achado mais comum a hiporreflexia de aquileu.

No estudo de KÄÄR et al.¹²⁵ (quadro 3), seis crianças apresentaram sinais ao exame neurológico, embora 54 crianças apresentassem diminuição da VCNM do n. fibular. Os sinais mais encontrados foram a ausência dos reflexos aquileu e patelar.

DORCHY et al.⁴⁸ (quadro 3) encontraram 12% de pacientes com sinais clínicos de neuropatia, embora 36% dos pacientes apresentassem VCNM do n. fibular abaixo do segundo desvio padrão negativo.

Na avaliação realizada pelo DCCT Research Group⁴⁶ (quadro 3), 30% dos pacientes apresentaram sinais clínicos de neuropatia diabética, sendo as disestesias e a diminuição dos reflexos as mais encontradas.

No nosso estudo (tabela 1) encontramos sinais ao exame neurológico em 10,71% dos nossos pacientes, sendo a hiporreflexia de aquileu o achado mais comum. Nos dois casos que a apresentaram (6 e 27), a hiporreflexia foi simétrica. O paciente nº 11 apresentou hipoestesia tátil em região de S₁ apenas à esquerda; porém seus valores de LSV foram simétricos.

Como podemos observar, a história clínica nos dá pouca informação e o exame neurológico cuidadoso nos mostra alterações discretas e infreqüentes.

Com o intuito de diagnosticar precocemente alterações no sistema nervoso somato-sensitivo de crianças diabéticas, considerou-se necessário utilizar testes quantitativos de sensibilidade e o estudo da condução nervosa.

c) Limiar de sensibilidade vibratória (LSV)

Estudos dos limiares de sensibilidade em diabéticos têm sido utilizados principalmente em adultos,^{5,34,64,137} mostrando alteração na sensibilidade vibratória, térmica, tátil e discriminação de dois pontos. Porém apenas o limiar de sensibilidade vibratória foi encontrado aumentado em pacientes diabéticos jovens nos primeiros anos de doença.¹⁰³

LUDVIGSON et al.¹⁴¹ (quadro 3) realizaram estudo do LSV em crianças e adolescentes diabéticos, utilizando o palestesiômetro "Bio-Thesiometer" modelo PVD e técnica ascendente e descendente. Nesse ensaio não houve grupo controle e foram considerados anormais os limiares de sensibilidade vibratória superiores a 10 V. O estudo mostrou anormali-

dade da condução nervosa em 50,7% dos pacientes; metade destes apresentaram LSV aumentado.

No presente trabalho consideramos anormais os valores do LSV maiores que os limites superiores do intervalo de confiança, que foram calculados com base no grupo controle (tabela 2). Nove (32,14%) dos nossos pacientes (anexo 14) apresentaram LSV superior ao intervalo de confiança. Destes, três não foram estadiados como PNDS por apresentarem esse dado isolado (pacientes 3, 5 e 15). Dos seis pacientes com LSV aumentado e caracterizados como portadores de PNDS, quatro apresentaram alteração apenas em membros inferiores e dois em membros superiores e inferiores.

Por outro lado, dois pacientes com diagnóstico de PNDS apresentaram LSV dentro dos parâmetros de normalidade: paciente nº 26, com sintomas e diminuição da VCN n. sural, e o nº 27, com sintomas, sinais e diminuição da VCN n. sural.

Um fator limitante para a realização desse exame na faixa etária pediátrica é a necessidade de atenção e colaboração da criança. Observou-se que com a adequada orientação do paciente, ambiente com poucos estímulos externos e maior experiência da examinadora, esse exame tornou-se de mais fácil execução, requerendo inclusive menos tempo para sua feitura (de 30 a 45 minutos). Embora o LSV tenha apresentado alguns resultados não concordantes com o diagnóstico da PNDS, houve correlação entre os seus resultados e o diagnóstico de PNDS ($r=0,5804$), o que justifica a sua utilização como método auxiliar para o diagnóstico da PNDS diabética.

d) Estudo da condução nervosa (ECN)

Estudos da condução nervosa têm sido de grande valia em pacientes portadores de DMID. Esses pacientes evoluem com complicações neurológicas, sendo a mais comum delas a PNDS, com envolvimento predominante de fibras grossas.

Embora este exame seja mais reproduzível e fidedigno que o exame neurológico e os testes quantitativos de sensibilidade, existe uma série de variáveis que podem interferir nos seus resultados.

As variações abruptas da glicemia podem alterar essas aferições. COMI et al.³⁹ avaliaram 51 crianças com idade de 4 a 15 anos ($\bar{x}=9,9$) através de exame clínico e ECN na época do diagnóstico do DMID e após um ano de doença. Na primeira avaliação, 22% dos pacientes apresentaram alguma alteração no ECN e após um ano apenas 14%. Dos onze pacientes (22%) com exame anormal no período do diagnóstico do DMID, apenas dois mantiveram as alterações na reavaliação.

JAKOBSEN¹¹⁹ e Eliasson, citado por GREENE⁹³, realizaram estudos experimentais em ratos com diabetes induzido e observaram diminuição da velocidade de condução nervosa em torno de 2 semanas após a indução do diabetes. Estes autores relataram que em torno de três semanas após a normalização dos níveis glicêmicos com instituição de insulino-terapia os valores da condução nervosa retornaram aos limites de normalidade.

Como o nosso objetivo era estudar as alterações do sistema nervoso somato-sensitivo decorrentes da cronicidade do diabetes e não as relacionadas à hiperglicemia aguda, es-

tabelecemos que nossos pacientes deveriam estar com controle estável durante o período das investigações.

Estudo da condução nervosa no grupo controle

Quando avaliamos os grupos controle para o ECN existentes na literatura, observamos ampla variação nos valores obtidos. Submetendo esses valores obtidos por vários autores^{48, 71, 87, 125, 131, 232} e os do presente estudo à análise estatística, encontramos diferença estatisticamente significativa entre eles (anexo 21).

Os parâmetros considerados como normais também variam. LUDVIGSON et al.¹⁴¹ adotaram como padrão de normalidade um valor de VCN ≥ 50 m/s. De forma que 50,6% dos pacientes apresentavam ECN anormal, uma das prevalências mais altas da literatura.

No estudo de YOUNG et al.²³² (quadro 3), consideraram-se anormais os valores de VCN inferiores ao segundo desvio padrão negativo; e para a amplitude dos potenciais valores inferiores ao menor valor do grupo controle. Nessa casuística encontramos a maior prevalência de neuropatia em jovens portadores de DMID, 72%.

MARCUS et al.¹⁴⁴ (quadro 3) consideraram valores inferiores à média do grupo controle como anormais. Nessa avaliação 25% dos diabéticos apresentavam ECN motora anormal. Para anormalidade motora essa prevalência é significativa.

Observando a ampla variação dos valores obtidos em grupos controle, padrões de normalidade existentes na lite-

ratura e prevalência de neuropatia diabética nas diferentes casuísticas, concluímos haver necessidade de formar um grupo controle para o nosso estudo. Avaliamos 28 crianças e adolescentes, pareados por sexo e idade, com os nossos pacientes (anexo 16). Os exames foram realizados por um único examinador, com técnicas convencionais, com utilização de eletrodos de agulha, em sala apropriada, e as avaliações do controle e do diabético foram realizadas na mesma ocasião. Apesar desses cuidados, o coeficiente de variação da amplitude do potencial de ação do n. sural permaneceu elevado (49,25). Contudo, a análise comparativa das médias dos valores da amplitude do potencial de ação do n. sural entre o grupo de KIMURA¹³¹ e o nosso mostrou não haver diferença estatisticamente significativa. (Anexo 21.)

Estudo da condução nervosa em pacientes diabéticos

GREGERSEN¹⁰³ avaliou 145 diabéticos com faixa etária variando de 15 a 74 anos, por meio da aferição da VCNM do n. fibular e em 12 pacientes VCNM do n. ulnar. O estudo mostrou diminuição da VCNM nos pacientes diabéticos em relação aos seus controles, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

No trabalho de MARCUS et al.¹⁴⁴ (quadro 3), as médias dos valores da VCNM foram menores nos diabéticos que nos controles, tendo a análise dos dados mostrado diferença estatística mais significativa para ambos os n. fibulares. Em 25% dos pacientes o exame foi anormal.

ENG et al.⁷¹ (quadro 3) realizaram estudo, com seguimento por 8 anos, em 108 crianças diabéticas com idade variando de 5 a 17 anos. A avaliação da VCNM do n. fibular foi realizada nos dois membros inferiores e a VCNM do n. mediano e latência sensitiva do n. mediano em um membro superior. A análise dos valores obtidos da VCNM dos dois membros inferiores mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre ambos. O ensaio mostrou que no primeiro ano de diabetes 14% dos pacientes apresentaram ECN anormal e 48% ao final de 8 anos. A piora progressiva da VCN foi observada nos membros inferiores, em 36 pacientes (33,33%) e em oito destes, também nos membros superiores.

LUDVIGSON et al.¹⁴¹ (quadro 3) estudaram 67 crianças e adolescentes portadores de DMID, por meio do ECN. A avaliação foi realizada em ambos os lados, utilizando os nervos sensitivos sural, mediano e ulnar; com aferição da VCNS e da amplitude dos potenciais de ação. Houve correlação entre os dimídios direito e esquerdo para a VCN e amplitude dos potenciais. O valor de r para a VCNS do n. sural foi de 0,81, para o n. ulnar 0,71 e n. mediano 0,83, sendo $p < 0,001$. Para a amplitude dos potenciais de ação o valor de r para o n. sural foi de 0,71, para o n. ulnar 0,66 e para o n. mediano 0,65, sendo $p < 0,001$. Das 67 crianças avaliadas, 34 delas (50,7%) apresentaram alguns dos parâmetros do ECN anormal, inclusive 22 pacientes sem sintomas ou sinais clínicos. Essas anormalidades foram encontradas principalmente nas extremidades inferiores.

No trabalho de BOULTON et al.²⁰ foram estudados 19 pares de pacientes portadores de DMID. Cada par foi constituído por um diabético com sinais e/ou sintomas de neuropatia e um diabético sem neuropatia. O pareamento foi feito por sexo, idade e duração do diabetes. A VCNM foi aferida nos nervos mediano e fibular. As médias obtidas dessas aferições mostraram redução da VCNM do grupo diabético com neuropatia em relação aos diabéticos sem neuropatia ($p < 0,001$). O grupo de diabéticos sem neuropatia apresentou média dos valores da VCNM inferior à média obtida de controles não diabéticos.

YOUNG et al.²³² (quadro 3) avaliaram a VCNM do n. mediano e n. fibular esquerdo. No n. sural esquerdo avaliaram a VCNS e a amplitude do potencial de ação. Dos 79 pacientes estudados, 72% apresentaram exames anormais. Destes, 19% tinham comprometimento motor, 11% sensitivo e 42% combinavam anormalidades motora e sensitiva.

KÄÄR et al.¹²⁵ encontraram 30% de anormalidades ao ECN. Todas estas apresentaram VCNM do n. fibular com valor inferior ao segundo desvio padrão negativo e 5% também apresentaram VCNM do n. mediano anormal. A média da VCNS do n. mediano foi superior nos diabéticos em relação ao grupo controle.

DORCHY et al.⁴⁸ avaliaram 61 pacientes portadores de DMID através da VCNM do n. fibular, encontrando valores inferiores à média menos dois desvios padrão do grupo controle em 36% dos pacientes.

O DCCT Research Group⁴⁶ avaliou 278 pacientes portadores de DMID através da aferição da VCNM do n. mediano, VCNS do n. mediano, latência da onda F no n. mediano, VCNM do n. fibular, latência da onda F no n. fibular e VCNS do n. sural. Os pacientes diabéticos com sinais e/ou sintomas de neuropatia (39%) apresentaram médias inferiores às médias dos diabéticos sem sinais clínicos de neuropatia; essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). As médias obtidas das aferições da VCNM do nervos mediano e fibular e da VCNS do n. mediano no grupo de diabéticos sem sinais clínicos de neuropatia foram inferiores às médias do grupo utilizado como controle (KIMURA¹³¹).

No estudo de GALLAI et al.⁸⁷ a VCNM foi aferida nos nervos mediano e tibial posterior e a VCNS nos nervos radial e sural; observaram redução na VCN no n. mediano em 5% das crianças, no n. tibial posterior em 32%, no n. radial em 30% e no n. sural em 44%.

No presente estudo avaliamos a VCNM e amplitude do potencial do n. fibular e a VCNS e amplitude do potencial do n. sural, à direita (anexo 16).

Quando comparamos as médias dos valores obtidos em todos os parâmetros que utilizamos no ECN entre o grupo controle e os diabéticos, observamos diferença estatística significativa (figuras 10 e 11). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os diabéticos sem PNDS e os controles para a VCN do n. fibular e sural e para amplitude do potencial do n. fibular (figuras 12 e 13). Houve diferença estatisticamente significativa apenas para a amplitude do

potencial de ação do n. sural (figura 13 e anexo 17). Desta forma, na nossa amostra, a diferença existente entre as médias dos controles e diabéticos é devida ao grupo de diabéticos com PNDS em três dos parâmetros utilizados, contrastando com os achados de BOULTON et al.²⁰ e do DCCT Research Group⁴⁶.

Dos 28 pacientes diabéticos avaliados, oito apresentaram VCNS do n. sural abaixo do intervalo de confiança e dois destes também apresentaram diminuição da VCNM do n. fibular (anexo 16). O predomínio de alterações nos nervos sensitivos foi encontrado também por YOUNG et al.²²³ e GALLAI et al.⁸⁷.

YOUNG et al.^{232, 233} encontraram alterações na velocidade de condução nervosa e amplitude dos potenciais de ação do n. sural com a mesma frequência e intensidade em 79 diabéticos, com média de duração dos diabetes de 5 anos. Estes resultados indicariam disfunção axonal e de células de Schwann. A diminuição da VCN sugere desmielinização segmentar, refletindo dano predominantemente de célula de Schwann. No entanto, HANSEN e BALLANTYNE¹⁰⁷ relacionaram a diminuição da VCNM à disfunção axonal.

A alteração predominante no ECN no presente estudo foi a diminuição da VCN. Nenhum dos nossos pacientes apresentou amplitude dos potenciais sensitivo e motor abaixo do intervalo de confiança (anexo 16).

Na tentativa de correlacionar os parâmetros utilizados para o diagnóstico da PNDS (tabela 5), observamos que:

. a VCN do n. sural apresentou correlação com o diagnóstico de PNDS ($r=-0,7461$);

. o LSV apresentou correlação com o diagnóstico de PNDS ($r=0,5804$) e com a VCN do n. sural ($r=-0,3310$);

. o exame neurológico apresentou correlação com o diagnóstico de PNDS ($r=0,5477$) e com a VCN do n. sural ($r=-0,4004$). Não houve correlação entre o exame neurológico e o LSV (a sensibilidade vibratória testada com diapasão foi normal e em todos os pacientes, inclusive nos nove com LSV anormal);

. a sintomatologia teve correlação com o diagnóstico de PNDS ($r=0,6455$) e exame neurológico ($r=0,5185$). Não houve correlação entre sintomatologia, LSV e VCN.

Esses dados nos permitem concluir que:

. a história clínica e o exame neurológico não são suficientes para a detecção precoce da PNDS;

. o LSV é um bom método auxiliar, porém também insuficiente;

. o ECN, particularmente a VCN do n. sural, mostrou ser o dado de maior sensibilidade para o diagnóstico precoce da PNDS diabética.

2 POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA E DURAÇÃO DO DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDENTE

A hipótese de que pacientes com maior duração do diabetes tenham maior prevalência de neuropatia periférica tem

sido sustentada por vários trabalhos, como o de GAMSTORP et al.⁸⁸, GREGERSEN¹⁰⁴, MARCUS et al.¹⁴⁴, ENG et al.⁷¹ e FOSS⁷⁹. YOUNG et al.²³² encontraram correlação entre duração e ECN em membros superiores, mas não em inferiores, e o DCCT Research Group⁴⁶ encontrou correlação entre a duração do diabetes e a VCNM, mas não com a VCNS.

Outros estudos, como o de DORCHY et al.⁴⁸, YOUNG et al.²³³, GALLAI et al.⁸⁷, KÄÄR et al.¹²⁵ e LUDVIGSON et al.¹⁴¹ não mostraram correlação entre neuropatia e duração do diabetes.

No presente estudo não observamos correlação entre a duração do diabetes e a PNDS (tabelas 4 a 7).

3 POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA E SEXO, IDADE E IDADE DE INÍCIO DO DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDENTE

Houve predomínio do sexo masculino entre os pacientes com PNDS, porém esse predomínio ocorreu também na amostra. A avaliação estatística não mostrou diferença na prevalência entre os sexos (anexo 6).

GREGERSEN¹⁰⁴ e LUDVIGSON et al.¹⁴¹ também encontraram proporção semelhante entre ambos os sexos com relação à neuropatia diabética.

Na publicação do DCCT Research Group⁴⁶ uma proporção superior do sexo masculino é relatada entre os diabéticos com neuropatia periférica.

O DCCT Research Group⁴⁶ encontrou correlação positiva entre idade dos pacientes e neuropatia diabética, não tendo havido correlação com o estado puberal.

No presente estudo houve correlação entre idade do paciente e VCNM do n. fibular ($r=-0,3841$) (tabela 4), porém não observamos correlação entre idade e VCN do n. sural. Podemos concluir com esses dados que nesta amostra a idade não foi um fator importante para o diagnóstico de PNDS.

4 POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA E CONTROLE DO DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDENTE

A influência do controle do diabetes na PNDS tem sido aventada em alguns trabalhos.

GAMSTORP et al.⁸⁸ observaram que as crianças com neuropatia periférica eram as que tiveram pior controle do diabetes.

GREGERSEN¹⁰³ relata que entre os pacientes mais jovens a VCNM apresentava-se diminuída nos que tinham pior controle.

BOULTON et al.²⁰ encontraram níveis de hemoglobina glicosilada mais elevados nos pacientes diabéticos com neuropatia, comparando com os níveis nos diabéticos sem neuropatia.

No estudo de YOUNG et al.²³² foi observada correlação entre níveis elevados de hemoglobina glicosilada e

diminuição dos parâmetros de avaliação do ECN, principalmente em membros inferiores.

KÄÄR et al.¹²⁵ encontraram correlação entre níveis elevados de hemoglobina glicosilada e VCNM diminuída.

No trabalho de DORCHY et al.⁴⁸ foi encontrada correlação entre neuropatia e controle clínico inadequado e/ou níveis elevados de hemoglobina glicosilada. Além da correlação entre a média global de hemoglobina glicosilada e a diminuição da VCNM do n. fibular, os autores também encontraram correlação entre as médias do último ano e VCNM do n. fibular.

YOUNG et al.²³² encontraram correlação entre PNDS e níveis elevados de glicemia e hemoglobina glicosilada.

O DCCT Research Group⁴⁶ encontrou correlação entre níveis elevados de hemoglobina glicosilada e VCNM, mas não houve correlação com a VCNS.

GALLAI et al.⁸⁷ encontraram correlação entre níveis elevados de hemoglobina glicosilada e diminuição da VCN, especialmente com a VCN do n. sural.

No estudo de FOSS⁷⁹ observou-se uma relação direta com o pior controle metabólico.

No presente estudo as variáveis clínicas escolhidas para avaliação do controle do diabetes foram número de internações por cetoacidose e número de consultas, as quais mostrariam, de forma indireta, a adesão ao tratamento e a qualidade do seu controle.

Houve correlação entre número de internações por cetoacidose e VCNM do n. fibular ($r=-0,4053$), VCNS do n. sural

($r=-0,3359$) e com a amplitude do potencial do n. fibular ($r=-0,3807$) (tabela 4).

As variáveis laboratoriais escolhidas para avaliar o controle do diabetes foram frutossamina, hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum, glicosúria de 24 h, lipídios totais, colesterol e triglicerídios. Não observamos diferença estatisticamente significativa a 5% das médias global e do último ano entre pacientes com e sem PNDS (figuras 19 a 25). Porém os valores de "t" obtidos, comparando-se frutossamina, lipídios totais e triglicerídios entre diabéticos com e sem PNDS seriam significativos a 10% ($5 < p < 10$). (Anexo 18.)

Utilizamos lipídios totais, colesterol e triglicerídios como parâmetros de qualidade de controle do diabetes. O metabolismo dos lipídios está alterado no diabetes e a alteração mais comum é a hipertrigliceridemia, que está relacionada ao controle do diabetes. Quanto pior o controle, mais elevados os níveis de triglicerídios.¹⁹²

Os níveis sanguíneos de lipídios totais e triglicerídios nos nossos pacientes diabéticos sem PNDS foram menores que nos diabéticos com PNDS, refletindo pior controle nos últimos.

Embora a análise estatística dos parâmetros laboratoriais de controle do diabetes não tenha mostrado diferença estatisticamente significativa a 5%, nossos dados sugerem que o controle tem influência sobre a PNDS.

O efeito do controle metabólico sobre a neuropatia diabética, mesmo por curtos períodos, tem sido evidenciado em ensaios clínicos^{129,158,194,216} e experimentais.¹¹⁹ Nestes ob-

serva-se melhora clínica e eletrofisiológica em decorrência da normalização dos níveis glicêmicos.

5 MORFOLOGIA DAS FIBRAS DO NERVO SURAL

Os estudos morfológicos em pacientes com neuropatia diabética evidenciam achados contraditórios.

THOMAS e LASCELLES ²¹³ realizaram estudo em oito pacientes com neuropatia diabética, com média etária de $51,75 \pm 13,25$ e duração do diabetes de $14,62 \pm 14,49$, sendo três portadores de DMID e cinco de DMNID. O estudo morfológico foi realizado em espécimes obtidos de biópsias de n. sural ou n. radial. As observações realizadas por esses autores mostraram que a lesão predominante foi a desmielinização segmentar de fibras nervosas. A degeneração axonal foi observada com menor frequência e apenas nos casos crônicos com sinais clínicos de neuropatia mais acentuados.

CHOPRA et al. ³⁵ estudaram a morfologia do n. sural em nove pacientes diabéticos sem neuropatia periférica (idade entre 27 e 67 anos) e onze pacientes diabéticos com neuropatia (idade entre 36 e 67 anos). A lesão patológica encontrada no n. sural neste estudo foi predominantemente desmielinização segmentar e remielinização. Degeneração axonal foi encontrada apenas nos pacientes com neuropatia diabética de longa evolução e início insidioso. Em pacientes que desenvolveram neuropatia periférica agudamente não encontraram degeneração axonal, embora houvesse desmielinização seg-

mentar acentuada. Também encontraram desmielinização segmentar em diabéticos considerados sem neuropatia periférica, porém em menor grau.

No estudo de VITAL et al.²³⁰, doze pacientes com diagnóstico de neuropatia diabética, com idade variando de 52 a 72 anos, foram submetidos à biópsia do n. sural. À microscopia eletrônica encontraram desmielinização segmentar em todos os casos. Em sete destes observaram degeneração axonal concomitante. Formações em "casca de cebola" sugestivas de desmielinização segmentar seguida por remielinização, segundo OCHOA e MAIR¹⁷³, foram observadas em onze casos, sendo numerosas e grandes em cinco destes. Alterações dos capilares endoneurais foram vistas em todos os casos, havendo relação entre a gravidade da microangiopatia e o maior grau de lesão encontrado nos nervos.

DYCK et al.⁶¹ em 1986 realizaram biópsia de n. sural em dez pacientes portadores de DMID e em 26 com DMNID. Destes, 32 foram caracterizados como portadores de PNDS; isto é, apresentaram duas alterações entre sintomas, sinais, testes quantitativos de sensibilidade e estudo da condução nervosa. O grupo controle foi formado por biópsias de n. sural de 45 indivíduos normais. Nesse estudo, observaram que o número de capilares endoneurais ocluídos nos pacientes com PNDS foi superior ao do grupo controle, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Também evidenciaram que o aumento da porcentagem de capilares ocluídos correspondia a maior intensidade da manifestação clínica da neuropatia.

Em outro trabalho realizado por DYCK et al.⁶² em 1986, avaliando 15 pacientes com diagnóstico de PNDS diabética, foram obtidas biópsias de n. sural **post-mortem**. O estudo da distribuição da perda de fibras mostrou que esta ocorria em vários locais ao longo do nervo, sendo menos acentuada nas regiões proximais e intensificando-se distalmente. Esse modelo é semelhante ao encontrado na neuropatia isquêmica experimental por embolização capilar. A média etária dos pacientes desse estudo foi de $56,4 \pm 13,93$ anos e 54% deles eram portadores de doença vascular periférica.

Estudos experimentais têm sido realizados com o intuito de elucidar a patogênese da neuropatia diabética. POWEL e MYERS¹⁸² estudaram ratos diabéticos induzidos pelo aloxano e encontraram preponderância de lesão axonal sobre a desmielinização segmentar. Microangiopatia de **vasa nervorum** foi um achado relevante nesse ensaio.

SIMA e BRISMAR¹⁹⁹, estudando ratos BB diabéticos espontâneos, encontraram inicialmente edema paranodal e somente após evolução crônica observaram degeneração axonal.

No presente estudo, oito pacientes com diagnóstico de PNDS diabética foram submetidos a biópsia de n. sural. A média de idade dos pacientes foi $14,00 \pm 2,50$ anos e de duração do diabetes $9,50 \pm 3,75$ anos. A análise estatística mostrou diferença significativa entre os nossos pacientes e o grupo utilizado como controle quanto ao número de fibras dos tipos A e B e outras (C, D, E e F) (figura 54). Sete destes pacientes apresentaram redução importante de fibras A e B. Quanto aos outros tipos de fibras, observamos predomínio de

fibras do tipos C, E e F (figuras 46 a 51 e 53). Estes achados sugerem a existência de um grau apreciável de desmielinização segmentar já com atividade regeneradora por remielinização.

Não encontramos relação entre os achados morfológicos e as médias do estudo da condução nervosa (tabela 18). O paciente que apresentou maior número de fibras do tipo E (caso nº 6, figura 47), que sugerem degeneração axonal, foi um dos pacientes mais acometidos clinicamente (estado 2).

A dissociação do nervo sural é insuficiente para investigar todas as alterações patológicas de nervo periférico. No nosso estudo esse método foi útil para evidenciar que em sete pacientes, dos oito diagnosticados como portadores de PNDs, existiam alterações morfológicas bem caracterizadas.

Com esses dados não podemos concluir se a desmielinização segmentar encontrada no nosso grupo de estudo é primária ou secundária ao dano axonal. Será realizado estudo morfométrico e a microscopia eletrônica numa segunda etapa deste estudo, com o intuito de responder a esta questão.

B FUNÇÃO AUDITIVA

Com o intuito de avaliarmos a função auditiva dos pacientes do presente estudo, realizamos a audiometria tonal em todos, já que nenhum dos pacientes apresentava qualquer sinal de perda auditiva ao exame físico.

SIEGER et al.¹⁹⁸ realizaram estudo da função auditiva em 51 diabéticos insulín dependentes com idade entre 8 e 21 anos. Todos os pacientes apresentaram audiometrias dentro dos limites de normalidade, comparando-se com grupo controle. Nesse estudo, sete crianças apresentaram diminuição da VCN (13,7%) e dez retinopatia (19,6%).

No presente estudo, todos os pacientes apresentaram audiometria tonal normal, considerando-se como normais os parâmetros relatados na literatura.¹²⁷

C - COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES

1 NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética é causa de óbito em mais de 30% dos pacientes portadores de DMID e responsável por 25% de todos os pacientes encaminhados à hemodiálise.^{13, 191} Esta entidade foi definida como proteinúria persistente e irreversível. Existe um período de silêncio no desenvolvimento da nefropatia diabética, durante o qual há alterações glomerulares, mas não manifestações clínicas. Este período é denominado nefropatia incipiente.¹⁹¹

A detecção precoce de dano glomerular mínimo e reversível é, portanto, de extrema importância para a população diabética.^{37, 162}

Tem-se evidenciado em vários ensaios que a microalbuminúria é um preditor seguro para a nefropatia diabética.^{155, 156, 165, 191, 193, 224, 229}

MATHIESEN et al.¹⁴⁸ avaliaram 97 portadores de DMID, com idade entre 7 e 18 anos e com duração do diabetes maior que 2 anos. A prevalência de microalbuminúria foi de 20%. A microalbuminúria só foi encontrada em pacientes com mais de 15 anos de idade; neste grupo, com idade superior a 15 anos, a prevalência seria de 37%. Os níveis de hemoglobina glicosilada foram superiores no grupo de pacientes com microalbuminúria, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

No presente estudo, 32,14% dos pacientes apresentaram microalbuminúria (figura 17). Todos estes pacientes tinham idade igual ou superior a 13 anos. Se considerássemos apenas os pacientes com 13 anos ou mais (13/28), a prevalência de microalbuminúria seria de 69,23%. A média de idade dos pacientes com microalbuminúria foi de $15,25 \pm 1,47$ e de duração do diabetes $10,66 \pm 3,35$. Os pacientes sem microalbuminúria apresentaram média de idade de $12,01 \pm 2,37$ e duração do diabetes $7,45 \pm 2,12$. Nenhum paciente apresentou macroalbuminúria. A pressão arterial sistêmica apresentou-se dentro dos parâmetros de normalidade em todos os pacientes. Nossos dados concordam com os de MATHIESEN et al.¹⁴⁷, que evidenciaram microalbuminúria precedente à hipertensão arterial. No entanto, no estudo de PARVING et al.¹⁷⁵ observou-se hipertensão arterial em 30% dos pacientes com microalbuminúria.

2 RETINOPATIA DIABÉTICA

A retinopatia diabética é a maior responsável por casos novos de cegueira entre americanos na 3ª e 4ª década de vida.^{123, 124, 161}

DORCHY et al.⁴⁹ avaliaram 114 pacientes portadores de DMID com idade de 9 a 28 anos e duração do diabetes de 1 mês a 19 anos. A avaliação foi realizada com oftalmoscopia e angiofluorceinografia. A retinopatia diabética foi diagnosticada em 18% dos pacientes com a fundoscopia direta e em 34% dos pacientes com a angiofluorceinografia. A maior duração do diabetes e o controle metabólico inadequado aumentaram a frequência de retinopatia.

No presente estudo a prevalência de retinopatia foi de 7% utilizando-se a oftalmoscopia direta (figura 16). Não realizamos a angiofluorceinografia porque este exame não foi disponível.

Como apenas dois dos nossos pacientes apresentaram retinopatia, para análise estatística agrupamos em complicações microvasculares a retinopatia e a nefropatia.

A associação de retinopatia e nefropatia foi estudada por BARNETT et al.¹³ No grupo de pacientes com microalbuminúria, 50% dos pacientes apresentaram retinopatia e no grupo com macroalbuminúria 100% dos pacientes apresentaram retinopatia. Nesse estudo não houve correlação da microalbuminúria e retinopatia com a duração do diabetes e com a hemoglobina glicosilada.

No nosso estudo comparamos as médias global e do último ano de frutossamina, hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum, glicosúria de 24 h, lipídios totais, colesterol e triglicerídios entre pacientes com e sem complicações microvasculares (figuras 26 a 32). Não observamos diferença estatisticamente significativa para nenhum destes parâmetros (anexo 19).

Houve influência da duração do diabetes nas complicações microvasculares (tabela 8). A análise de regressão mostrou que as complicações microvasculares seriam explicadas pela duração em apenas 24,5% ($R^2=0,2455$) (tabela 9).

Com esses dados podemos concluir que:

- . a nefropatia incipiente foi mais freqüente que a retinopatia;
- . nenhum paciente apresentou hipertensão arterial, embora 32,14% apresentassem microalbuminúria;
- . a retinopatia diagnosticada sob fundoscopia direta ocorreu em aproximadamente 25% dos pacientes com microalbuminúria;
- . não houve influência dos parâmetros utilizados como controle do diabetes nas complicações microvasculares;
- . a duração do diabetes teve influência discreta sobre as complicações microvasculares.

D - RIGIDEZ ARTICULAR

As alterações das articulações interfalangianas de ambas as mãos com flexão palmar dos dedos foram observadas

em diabéticos insulínodépendentes, de longa evolução, por ROSENBLOOM et al.¹⁹⁰.

BENEDETTI e NOACCO¹⁷ avaliaram onze pacientes com esta alteração e observaram associação com diabetes de início precoce, controle inadequado da doença, baixa estatura, hepatomegalia, puberdade atrasada e administração de insulina por longo período.

ROSENBLOOM et al.¹⁹⁰ avaliaram 309 pacientes portadores de DMID, com idade de 1 a 28 anos. A rigidez articular foi observada em 30% deles. Nesse trabalho observaram que a rigidez articular é um fator preditor de risco para o desenvolvimento de complicações microvasculares. Após 16 anos de diabetes os pacientes que apresentaram rigidez articular tinham risco de 83% para o desenvolvimento de complicações microvasculares, mas esse risco foi de 25% para os pacientes sem rigidez articular. Não houve correlação entre os níveis de hemoglobina glicosilada e a rigidez articular.

KENNEDY et al.¹²⁸ avaliaram 115 pacientes com DMID e encontraram rigidez articular em 36,5%. A prevalência de retinopatia foi maior no grupo com rigidez articular ($p < 0,001$). Houve correlação entre a rigidez articular e a duração do diabetes.

No presente estudo, 67,85% dos pacientes apresentaram rigidez articular (figura 18). Comparando as médias dos parâmetros laboratoriais de controle do diabetes, observamos níveis elevados da glicemia de jejum, lipídios totais, colesterol e triglicerídios nos pacientes com rigidez articular, com diferença estatisticamente significativa. Quando

comparamos as médias do último ano, essa diferença foi estatisticamente significativa para a glicemia de jejum, lipídios totais e colesterol (figuras 33 a 39 e anexo 20). A análise mostrou influência da duração do diabetes na rigidez articular em apenas 17,4% ($R^2=0,174$).

Não houve relação com baixa estatura, nem observamos presença de hepatomegalia.

Nesta amostra chama atenção a correlação existente entre glicemia de jejum, lipídios totais, colesterol e triglicerídios e a não existência de correlação com a frutosemina e a hemoglobina glicosilada.

E - POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA, COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES E RIGIDEZ ARTICULAR

ROSENBLOOM et al.¹⁹⁰ evidenciaram que a rigidez articular pode ser utilizada como um preditor para complicações microvasculares. DORCHY et al.⁴⁸ sugerem que a neuropatia diabética se desenvolve mais rapidamente que a retinopatia, podendo ser utilizada como um fator preditor de risco. BARNETT et al.¹³ observaram que a microalbuminúria indica a necessidade de um seguimento oftalmológico mais estrito.

Na tentativa de verificar se as complicações do diabetes que nós avaliamos no presente estudo apresentavam alguma relação entre si que permitisse uma predição de risco, submetemos esses dados à análise de variância e análise de regressão.

A rigidez articular não apresentou relação com a PNDS, nem com as complicações microvasculares (tabelas 12 a 15).

A análise de variância mostrou haver relação entre a PNDS e complicações microvasculares. Porém a análise de regressão mostrou que elas são dependentes em 33,7% ($R^2=0,337$) apenas (tabelas 16 e 17).

Estas observações sugerem que:

- . nesta amostra, a rigidez articular parece não ser um fator preditor de risco para as outras complicações crônicas do DMID;

- . a relação entre a PNDS e as complicações microvasculares é pequena; e

- . nesta amostra, embora estejam relacionadas ao diabetes, as complicações parecem ocorrer independentemente entre si.

CONCLUSÕES

1. A prevalência de polineuropatia distal simétrica diabética foi de 28,57%.

2. Houve correlação positiva entre o número de internações por cetoacidose e a polineuropatia distal simétrica. Houve uma tendência dos diabéticos com polineuropatia distal simétrica a apresentar médias mais altas de frutosemina, lipídios totais e triglicerídios em relação aos pacientes com polineuropatia distal simétrica ($5 < p < 10$).

3. A rigidez articular não apresentou relação com a polineuropatia distal simétrica, nem com as complicações microvasculares. A relação entre a polineuropatia distal simétrica e as complicações microvasculares foi de 33,7%.

4. Não houve correlação entre a duração do diabetes e a polineuropatia distal simétrica. A influência da duração do diabetes nas complicações microvasculares e na rigidez articular foi discreta.

5. A alteração morfológica predominante foi a desmielinização segmentar.

6. A história clínica, exame neurológico e limiar de sensibilidade vibratória não são suficientes para a detecção precoce da polineuropatia distal simétrica diabética. A velocidade de condução nervosa do nervo sural mostrou ser o parâmetro de maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico desta patologia.

ANEXOS

1	Roteiro padrão de anamnese, exame físico e exames complementares	129
2	Roteiro padrão para anamnese alimentar	136
3	Termo de consentimento para investigação clínica de PNDS nos pacientes portadores de DMID	139
4	Termo de consentimento para a biópsia de nervo sural nos pacientes com diagnóstico de PNDS diabética	140
5	Termo de consentimento para a investigação clínica dos voluntários (grupo controle)	141
6	Dados referentes à identificação dos pacientes diabéticos, idade de início do diabetes mellitus insulínodépendente, duração da doença, número de consultas ambulatoriais e internações por cetoacidose diabética	142
7	Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de frutossamina para cada paciente. Médias anuais e global	143
8	Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de hemoglobina glicosilada para cada paciente. Médias anuais e global	145
9	Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de glicemia de jejum para cada paciente. Médias anuais e global	147
10	Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de glicosúria de 24 horas para cada paciente. Médias anuais e global	149
11	Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de lipídios totais para cada paciente. Médias anuais e global	151
12	Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de colesterol para cada paciente. Médias anuais e global	153
13	Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de triglicerídios para cada paciente. Médias anuais e global	155
14	Valores referentes às médias e desvios-padrão das aferições do limiar de sensibilidade vibratória de pacientes diabéticos e grupo controle	157
15	Comparação dos valores do limiar de sensibilidade vibratória entre diabéticos e grupo controle, utilizando-se o teste "t" de Student	159
16	Valores referentes ao estudo da condução nervosa em pacientes diabéticos e grupo controle	160
17	Análise dos valores obtidos no estudo da condução nervosa pela aplicação do teste "t" de Student entre controles e diabéticos, controles e diabéticos sem polineuropatia distal simétrica (PNDS) e controles e diabéticos com PNDS	161
18	Análise das médias global e do último ano de parâmetros laboratoriais entre diabéticos sem e com polineuropatia distal simétrica, pela aplicação do teste "t" de Student	162
19	Análise comparativa das médias global e do último ano de parâmetros laboratoriais entre diabéticos com e sem complicações microvasculares, utilizando-se o teste "t" de Student	163
20	Comparação das médias global e do último ano de parâmetros laboratoriais entre diabéticos com e sem rigidez articular, por meio do teste "t" de Student	164
21	Comparação dos valores do estudo da condução nervosa entre grupos controle da literatura e do presente estudo, por meio do teste "t" de Student	165

ANEXO 1 - Roteiro padrão de anamnese, exame físico e exames complementares.

DISCIPLINA DE NEUROLOGIA E ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

HOSPITAL DE CLÍNICAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

**POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDENTE COM 5 ANOS OU MAIS DE EVOLUÇÃO****A - ANAMNESE**

Nome _____ RG: _____ Nº _____
 Sexo: _____ Cor: _____ Idade: _____
 Nº de consultas: _____ Internação por cetoacidose: _____
 Peso (P): _____ Estatura (P): _____

DADOS LABORATORIAIS

ANOS DE DIABETES	Hb GLICOS.	FRUTO- SAMINA	GLICEMIA JEJUM	GLICOSÚRIA	L.T.	COLESTEROL	TRIGLI- CERÍDEOS
1º							
2º							
3º							
4º							
5º							
6º							
7º							
8º							
9º							
10º							
11º							
12º							
13º							
14º							
15º							

**B - ANAMNESE DIRIGIDA À AVALIAÇÃO DO
SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO**

	NÃO	SIM (Tempo)	NÃO INFORMA
1. Dificuldade para deambular	()	_____	()
2. Dificuldade para correr	()	_____	()
3. Dificuldade para pular	()	_____	()
4. Dificuldade para subir escadas	()	_____	()
5. Dificuldade para descer escadas	()	_____	()
6. Dificuldade para pentear o cabelo	()	_____	()
7. Dificuldade na preensão palmar	()	_____	()
8. Dificuldade para levantar o pé	()	_____	()
9. Dores musculares difusas em repouso	()	_____	()
10. Dores localizadas em repouso	()	_____	()
11. Dores musculares durante o exercício	()	_____	()
12. Câimbra em repouso	()	_____	()
13. Câimbra durante exercício	()	_____	()
14. Fasciculações (descreva local no verso)	()	_____	()
15. Atrofias musculares (descreva local no verso)	()	_____	()
16. Ptose palpebral	()	_____	()
17. Diplopia	()	_____	()
18. Alteração da acuidade visual	()	_____	()
19. Disfagia	()	_____	()
20. Disfonia	()	_____	()
21. Parestesias (descreva a sensação e local no verso)	()	_____	()
22. Alteração da acuidade auditiva	()	_____	()
23. Contratura / deformidade articular	()	_____	()

C - EXAME FÍSICO

Perímetro cefálico:

Pressão arterial:

Frequência cardíaca:

Frequência respiratória:

Pele, mucosa e fâneros:

Cabeça e pescoço:

Tórax:

Abdômen:

Membros:

Exame neurológico

I - Funções corticais:

II - Cabeça e coluna:

III - Nervos cranianos

A - N. óptico: Acuidade visual

Fundo de olho

Campimetria por confrontação

B - N. oculomotor	}	Movimentos extra-oculares Reflexo fotomotor e acomodação
N. troclear		
N. abducente		

C - N. trigêmio: Reflexo córneo-palpebral

Sensibilidade tátil da face

D - N. facial: Mímica da face

E - N. vestibulo-coclear: Voz alta e cochichada

Diapasão

Pesquisa do nistagmo

F - N. glossofaríngeo

N. vago

}

Reflexo do vômito

Úvula e palato mole

G - N. acessório: Força muscular do esternocleidomastóideo e trapézio

H - N. Hipoglosso: Inspeção da língua

IV - Sistema motor

A - Inspeção: Fasciculação

Atrofia

Contratura

B - Tônus muscular:

C - Força muscular:

D - Provas de coordenação:

V - Reflexos

A - Superficiais: Abdominais

Cremastéricos

Cutâneo-plantares

B - Profundos:

Nasolabial:

Mandibular:

	Bicipital	Tricipital	Estilorrádial	Patelar	Aquileu
D					
E					

0 arreflexia

+ hiporreflexia

++ reflexos normais

+++ hiperreflexia

++++ hiperreflexia com clônus

VI - Sensibilidade

Táctil:

Dolorosa:

Térmica:

(localizar dermatomo)

Posição segmentar:

Vibratória:

Equilíbrio estático com olhos abertos e fechados:

VII - Marcha:

VIII - Palpação de nervo periférico:

Exames complementares

. Limiar de sensibilidade vibratória (LSV) - em volts:

5º quirodáctilo - D =

E =

2º quirodáctilo - D =

E =

5º pododáctilo - D =

E =

1º pododáctilo - D =

E =

. Velocidade de condução nervosa:

N. fibular - VCN = m/s

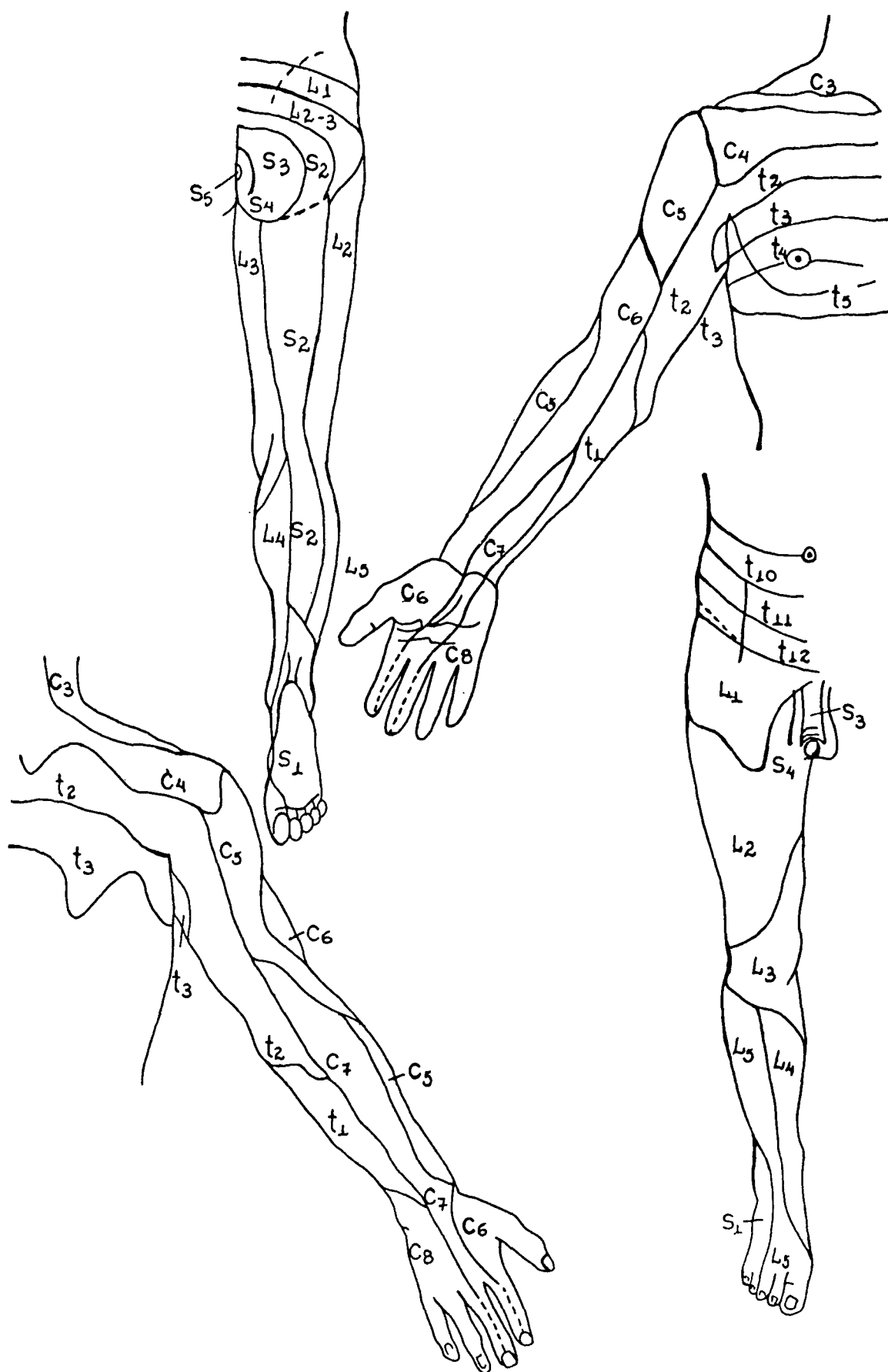
AMPL = mV

N. sural - VCN = m/s

AMPL = μ V

. Microalbuminúria:

. Fundoscopia e acuidade visual:



D - CONCLUSÕES

1 - Polineuropatia distal simétrica (PNDS)

A - Sintomatologia () Ausente
 () Presente

B - LSV () Normal
 () Alterado

C - VCN () Normal
 () Alterado

CONCLUSÃO:

PNDS () Estádio 0
 () Estádio 1
 () Estádio 2
 () Estádio 3

Se estágio 1, 2, 3 → Biópsia de n. sural → Laudo: _____

2. Retinopatía () Ausente
 () Presente

3. Nefropatia () Ausente
() Presente

4. Rigidez articular () Ausente
 () Presente

Dra. Lúcia Helena Coutinho dos Santos

____ / ____ / ____
(Data)

ANEXO 2 - Roteiro padrão para anamnese alimentar.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

DISCIPLINA DE NEUROPEDIATRIA E ENDOCRINOPEDIATRIA

"POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDENTE COM 5 ANOS OU MAIS DE DURAÇÃO"**RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS**

Dieta padrão elaborada com: valor energético total: 2.312,8 cal; proteínas: 118,56 g (20%); carboidratos: 315,82 g (55%); lipídios: 25%; retinol: 2.906,15 mcg; vitamina C: 158,66 mg; tiamina: 2.842 mcg; riboflavina: 2.749,50 mcg; niacina: 32,0 mg; ferro: 76,53 mg; cálcio: 1.152,76 mg; sódio: 2.513,97 mg; colesterol: 425 mg.

DESJEJUM: Leite 200 ml = 1 xícara
Pão francês 50 g = 1 unidade
Queijo 30 g = 2 fatias finas
Margarina 10 g = 1 colher (de chá) rasa
Café q.s.
Adoçante q.s.

LANCHE: Fruta (A ou B) ... 130 g = 1 unidade grande

ALMOÇO: Arroz 120 g = 4 colheres (de sopa)
Feijão 100 g = 1 concha
Carne 130 g = 1 pedaço grande
Legumes (B) 100 g = 4 colheres (de sopa) rasas
Verdura (A) 30 g = 1 pires
Fruta (A ou B) ... 100 g = 1 unidade média

LANCHE: Leite 200 ml = 1 xícara
Pão 50 g = 1 unidade
Margarina 10 g = 1 colher (de chá) rasa
Café q.s.
Adoçante q.s.

JANTAR: Idem almoço

CEIA: Leite 200 ml = 1 xícara

Observar lista de substituição.

LISTA DE SUBSTITUIÇÃO

ORIENTAÇÃO

- . Procure escolher um dos alimentos de cada grupo.
- . Quando desejar 2 alimentos do mesmo grupo em uma refeição, ingira meia porção de cada grupo.
- . Respeite as quantidades recomendadas.

GRUPO DA CARNE

GADO: Bife = 1 un.
 Moída = 2 c. sopa
 Picadinho = 2 c. sopa
 Almôndegas = 2 un. pequ.

PEIXE

VÍSCERAS

Fígado ... = 1 bife
 Dobradinha = 2 c. sopa rasas
 Língua = 2 fatias finas

GALINHA = 1 coxa ou 1/2 peito
 PRESUNTO = 1 fatia
 SALSICHA = 2 unidades
 SALAME = 1 fatia
 OVO = 2 unidades

GRUPO DO LEITE

LEITE tipo C ... = 1 xícara
 pó integral = 2 c. sopa rasas
 QUEIJO = 1 fatia
 IOGURTE = 1 potinho
 COALHADA = 1 copo 200 ml

BEBIDAS OU INFUSÕES

CHÁ

MATE Nas quantidades recomendadas.

CAFÉ

GRUPO DO ARROZ

ARROZ = 4 c. sopa
 FARINHA DE MESA ... = 2 c. sopa
 MACARRÃO = 3 c. sopa
 POLENTA = 3 c. sopa
 FAROFA = 3 c. sopa
 VEGETAL C = 2 unidade
 ANGU = 2 c. sopa

GRUPO DO PÃO

PÃO Francês = 1 unidade
 Caseiro = 2 fatias
 Forma = 2 fatias
 Centeio = 2 fatias
 BOLACHA Doce = 7 unidades
 Salgada ... = 5 unidades
 BOLO Simples Caseiro = 1 fatia fina

GRUPO DA MANTEIGA

MARGARINA = 1 c. chá
 PATÊ = 1 c. sobr.rasa
 MAIONESE = 1 c. sobr.rasa
 CREME DE LEITE = 1 c. sobr.rasa

FRUTA A (100 g = 1 porção)

ABACAXI: 2 fatias médias
 CARAMBOLA: 1 grande
 CAJU: 1 grande
 GOIABA: 1 média
 LARANJA LIMA: 1 média
 LARANJA SELETA: 1 média
 LIMA: 2 médias
 JABUTICABA: 15 unidades
 MARACUJÁ: 2 médios
 MELANCIA: 1 fatia média
 MELÃO: 1 fatia média
 MORANGO: 10 unidades médias
 NÊSPERA: 3 grandes
 PÊSSEGO: 1 grande
 PITANGA: 15 unidades
 TANGERINA: 1 média

FRUTA B (100 g = 1 porção)

ABRICÓ: 4 médios
 AMEIXA FRESCA: 4 unidades médias
 AMEIXA AMARELA: 3 unidades médias
 AMORA: 15 unidades
 ANANÁS: 2 fatias médias
 BANANA PRATA: 1 média
 BANANA D'ÁGUA: 1 média
 CAQUI: 1 pequeno
 FIGO: 2 grandes
 FRUTA DO CONDE: 1 grande
 GRAVIOLA: 1 unidade
 JACA: 4 bagos grandes
 JAMBO: 2 grandes
 MAÇÃ: 1 pequena
 MAMÃO: 1 fatia média
 MANGA: 1 pequena
 NECTARINA: 1 grande
 PERA: 1 pequena
 UVA: 15 grãos médios

VEGETAL A (à vontade ou 1 pires)

CEBOLA	ABÓBORA MENINA
TOMATE	COUVE (folha)
PIMENTÃO	RABANETE
ALFACE	REPOLHO
BRÓCOLIS	ASPARGO
PEPINO	ACELGA
PALMITO	CHICÓRIA
ALCACHOFA	MOSTARDA
COUVE-FLOR	ESCAROLA
GILÓ	ALMEIRÃO
BERINGELA	AGRIÃO
ABOBRINHA VERDE	

VEGETAL C (1 unidade média)

BATATA INGLESA
 BATATA DOCE
 CARÁ
 MANDIOCA
 AIPIM
 BATATA SALSA
 INHAME

VEGETAL B (4 colheres de sopa)

VAGEM
 CHUCHU
 ERVILHA EM VAGEM
 CENOURA
 QUIABO
 NABO
 BETERRABA
 ABÓBORA AMARELA
 ABÓBORA MORANGA

GRUPO DO FEIJÃO (1 concha pequena)

FEIJÃO SOJA
 GRÃO-DE-BICO
 LENTILHA
 ERVILHA SECA
 MILHO VERDE (grãos): 3 c. sopa rasas.

ANEXO 3 - Termo de consentimento para investigação clínica de PNDS nos pacientes portadores de DMID.

ESPECIALIDADE DE ENDOCRINOPEDIATRIA E NEUROLOGIA PEDIÁTRICA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PROJETO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Título do Projeto:

**POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM DIABETES MELLITUS TIPO I COM 5 ANOS OU MAIS DE EVOLUÇÃO**

Explicação do Projeto:

Descrição geral: Estamos interessados em avaliar a prevalência entre nossos pacientes da polineuropatia sensitivo-motora, uma das complicações do diabetes mellitus tipo I. Sabemos que esta é uma complicação que pode ocorrer em diabéticos de forma subclínica, isto é, sem manifestações clínicas mas com alterações nos testes de função nervosa, geralmente após 5 ou mais anos de doença. Para que os testes feitos em pacientes diabéticos possam ser adequadamente analisados e interpretados, é necessário compará-los com os mesmos testes feitos em pessoas não diabéticas.

Procedimento: Você poderá ser submetido a um exame clínico e em seguida ao exame para avaliar a velocidade de condução nervosa. Para isto será necessário fazer 3 picadas com uma pequena agulha, tipo da usada para aplicação de insulina. Você sentirá o desconforto das picadas. Tentaremos evitar complicações como infecções no local.

Benefícios: Esses estudos mostrarão se você já possui a polineuropatia diabética. Também poderão nos ajudar a entender mais sobre esta complicação, suas causas e seu diagnóstico. Assim, talvez possamos auxiliar você e outras crianças com diabetes a prevenir-se dela e a melhorar o tratamento.

Dúvidas: Os médicos de seu amigo poderão explicar melhor a você ou a seus pais todos os detalhes e conversar sobre todas as dúvidas. Esteja à vontade para perguntar.

Todos os resultados desse estudo serão confidenciais.

Se você aceitar participar desse estudo, por favor peça a seu pai ou responsável para assinar abaixo.

Assinatura do paciente (incluindo criança aplicável)

Assinatura dos pais ou responsável

Testemunha

Investigador

Data

ANEXO 4 - Termo de consentimento para a biópsia de nervo sural nos pacientes com diagnóstico de PNDS diabética.

ESPECIALIDADE DE ENDOCRINOPEDIATRIA E NEUROLOGIA PEDIÁTRICA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PROJETO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Título do Projeto:

**POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM DIABETES MELLITUS TIPO I COM 5 ANOS OU MAIS DE EVOLUÇÃO**

Explanação do Projeto:

Descrição geral: Estamos interessados em avaliar entre nossos pacientes a prevalência da polineuropatia sensitivo-motora, uma das complicações do diabetes mellitus tipo I. Sabemos que esta é uma complicação que pode ocorrer de forma subclínica, isto é, sem manifestações clínicas, mas com alterações nos testes de função nervosa. Seus exames mostraram que já existem alterações que indicam que você tem polineuropatia diabética. Por isto, gostaríamos de investigar melhor o seu problema, realizando uma biópsia do nervo sural.

Procedimento: Para a biópsia de nervo sural faremos pequena incisão superficial, de mais ou menos 5 cm, na sua perna direita, no lado externo do tornozelo. Será feita anestesia no local e retirado um pequeno fragmento desse nervo para examiná-lo ao microscópio.

Riscos: Serão tomados todos os cuidados para evitar infecção no local. O desconforto da incisão deverá ser controlado com analgésicos e um pouco de repouso. Os pontos serão retirados sete dias depois. Provavelmente você passará a apresentar diminuição da sensibilidade na região lateral externa do seu pé direito.

Benefícios: Este estudo poderá mostrar a intensidade da alteração que você possui. Com esses resultados tentaremos ajudá-lo no melhor controle do diabetes e da polineuropatia. Este procedimento não nos levará obrigatoriamente a um novo tipo de tratamento, mas nos ajudará a fazer um diagnóstico mais precoce e a melhor entender as causas da neuropatia. Outras crianças com diabetes também poderão se beneficiar.

Dúvidas: Os médicos poderão explicar melhor a você e a seus pais todos os detalhes e conversar sobre todas as dúvidas. Esteja à vontade para perguntar.

A continuidade da investigação da sua polineuropatia é importante para você e todas as crianças com diabetes.

Os resultados desse estudo serão confidenciais.

Se você aceitar participar dessa segunda fase do estudo, por favor peça a seu pai ou responsável para assinar abaixo.

Assinatura do paciente (incluindo criança aplicável)

Assinatura do pai ou responsável

Testemunha

Investigador

Data

ANEXO 5 - Termo de consentimento para a investigação clínica dos voluntários (grupo controle).

ESPECIALIDADE DE ENDOCRINOPEDIATRIA E NEUROLOGIA PEDIÁTRICA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PROJETO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Título do Projeto:

**POLINEUROPATIA DISTAL SIMÉTRICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM DIABETES MELLITUS TIPO I COM 5 ANOS OU MAIS DE EVOLUÇÃO**

Explicação do Projeto:

Descrição geral: Estamos interessados em avaliar a prevalência entre nossos pacientes da polineuropatia sensitivo-motora, uma das complicações do diabetes mellitus tipo I. Sabemos que esta é uma complicação que pode ocorrer em diabéticos de forma subclínica, isto é, sem manifestações clínicas mas com alterações nos testes de função nervosa, geralmente após 5 ou mais anos de doença. Para que os testes feitos em pacientes diabéticos possam ser adequadamente analisados e interpretados, é necessário compará-los com os mesmos testes feitos em pessoas não diabéticas. Por isso estamos solicitando sua colaboração.

Procedimento: Você deverá ser submetido a um exame clínico e em seguida ao exame para avaliar a velocidade de condução nervosa. Para isto será necessário fazer 3 picadas com uma pequena agulha, tipo a usada para aplicação de insulina. Você sentirá o desconforto das picadas. Tentaremos evitar complicações como infecções no local.

Benefícios: Você poderá ajudar o seu amigo diabético a saber se ele já é portador da neuropatia. Também nos ajudará a entender mais sobre essa complicação, suas causas e seu diagnóstico. Assim, talvez possamos auxiliar o seu amigo e outras crianças com diabetes a prevenir-se dela e a melhorar o tratamento.

Dúvidas: Os médicos de seu amigo poderão explicar melhor a você ou a seus pais todos os detalhes e conversar sobre todas as dúvidas. Esteja à vontade para perguntar.

Todos os resultados desse estudo serão confidenciais.

Se você aceitar participar desse estudo, por favor peça a seu pai ou responsável para assinar abaixo.

Assinatura do paciente (incluindo criança aplicável)

Assinatura dos pais ou responsáveis

Testemunha

Investigador

Data

ANEXO 6 - Dados referentes à identificação dos pacientes diabéticos, idade de início do diabetes mellitus insulín dependente, duração da doença, número de consultas ambulatoriais e internações por cetoacidose diabética.

Nº DO PACIENTE	INICIAIS	REGISTRO GERAL	SEXO	RAÇA	IDADE	IDADE DE INÍCIO DMID	DURAÇÃO DMID	Nº DE CONSULTAS	INTERNAÇÕES POR CETOACIDOSE
1	RB	845590	M	B	11a 6m	4a 8m	6a10m	17	0
2	JAJ	613323	M	B	9a 1m	11m	8a 2m	24	1
3	PR	270101	F	B	12a 9m	2a 6m	10a 3m	2	0
4	LP	835455	M	B	13a 8m	5a11m	7a 8m	30	3
5	SP	622381	F	B	10a 8m	3a 6m	7a 2m	29	0
6	VS	574228	M	B	17a 5m	9m	16a 8m	51	3
7	GC	823388	M	B	14a 2m	4a 6m	9a 8m	30	2
8	FM	586178	M	B	15a 1m	1a 8m	13a 6m	30	2
9	RS	859153	F	N	12a 4m	5a 9m	6a 5m	33	1
10	MS	688644	F	N	12a 4m	7a 3m	5a 1m	20	0
11	MW	847423	F	B	15a 8m	9a 2m	6a 4m	17	1
12	EP	203224	M	B	10a11m	5a 8m	5a 3m	17	0
13	VR	861311	M	B	10a	4a 9m	5a 3m	22	0
14	ID	820743	M	B	12a 6m	2a 3m	10a 3m	28	0
15	LDA	645149	M	B	10a 4m	2a11m	7a 5m	6	0
16	MF	708560	F	B	16a 6m	3a 7m	12a11m	35	0
17	RT	818037	M	B	12a 6m	2a 4m	10a 2m	36	1
18	LVN	469248	M	B	15a 1m	3a 8m	11a 3m	27	1
19	DBB	474721	F	B	17a 5m	4a 9m	12a 8m	27	1
20	LV	678735	M	B	11a 6m	6a	5a 6m	16	0
21	DM	669959-6	M	B	9a 5m	4a 4m	5a 1m	11	0
22	ALK	645036	M	B	19a 1m	12a 1m	7a	18	0
23	DA	696807	M	B	12a 3m	6a 7m	5a 8m	15	0
24	CA	499471	F	B	13a	3a10m	9a 2m	23	2
25	RG	480641	M	B	13a 6m	3a 3m	10a 3m	24	1
26	AJ	666031-2	M	B	8a 4m	3a 3m	5a 1m	14	1
27	KCA	660544	F	B	13a10m	7a 5m	6a 5m	26	0
28	FF	479844	F	B	14a 7m	3a11m	10a 8m	24	4
$\bar{x} \pm s$					13,04±2,61	4,53±2,42	8,48±2,98	24,07±9,00	0,85±1,09

ANEXO 7 - Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de frutossamina (mmol/l) para cada paciente. Médias anuais e global.

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Continua)							
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º
1 - M - 11a				2,90	3,69±0,51	4,98±0,70	4,80±0,41	
2 - M - 9a						3,70±0,40	4,65±0,99	3,31
3 - F - 12a								2,46
4 - M - 13a					3,30	5,25±0,65	5,24±0,34	
5 - F - 10a					3,22±1,16	3,89±0,74	4,43±0,39	
6 - M - 17a							2,60	3,24
7 - M - 14a								
8 - M - 15a								
9 - F - 12a			3,82±0,62	2,84±0,69	5,35±0,69	4,30		
10 - F - 12a			3,43±0,68	2,84±0,75				
11 - F - 15a				4,60	3,54	5,30±0,80	3,98±1,31	
12 - M - 10a			3,43±0,97	3,16±0,14	3,31±0,97	3,45±0,13		
13 - M - 10a			5,11±0,34	3,99±0,57	4,59±0,15	4,65±0,08		
14 - M - 12a							3,30	3,22
15 - M - 10a				4,31±0,89	1,71	3,53	5,23	
16 - F - 16a								
17 - M - 12a							3,10	3,49±0,33
18 - M - 15a								5,10
19 - F - 17a								
20 - M - 11a			2,88±0,13	2,57	4,86			
21 - M - 9a			2,90	3,18±0,60	3,48±0,41			
22 - M - 18a				2,70	3,89		4,73±0,32	
23 - M - 12a			3,55±0,75	4,06±0,55	4,70±0,96	3,66±0,60		
24 - F - 13a							4,03	4,77
25 - M - 13a								3,50
26 - M - 8a			3,30	3,67	4,81			
27 - F - 13a				4,74±0,49	5,13±0,87	4,43±0,14		
28 - F - 14a								3,30

ANEXO 7 - (Conclusão.)

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Conclusão)							$\bar{x} \pm s$
	9º	10º	11º	12º	13º	14º	15º	
1 - M - 11a	4,57							4,09±0,84
2 - M - 9a								4,05±0,57
3 - F - 12a								4,59±0,91
4 - M - 13a								3,84±0,49
5 - F - 10a								5,91±0,66
6 - M - 17a					5,25±0,75		6,57	3,65±0,96
7 - M - 14a		5,22						2,57±0,65
8 - M - 15a				1,86				4,07±0,90
9 - F - 12a					2,41±0,70	3,45±0,55		3,13±0,29
10 - F - 12a								4,35±0,66
11 - F - 15a								3,33±0,11
12 - M - 10a								4,58±0,39
13 - M - 10a								3,44±0,19
14 - M - 12a		3,69±0,12						3,69±1,29
15 - M - 10a								5,14±0,49
16 - F - 16a								3,67±0,41
17 - M - 12a								6,11±0,83
18 - M - 15a		3,93±0,15	4,73±0,46	5,83±0,95	4,86			3,43±1,01
19 - F - 17a			7,15					3,18±0,23
20 - M - 11a								3,77±0,83
21 - M - 9a								3,99±0,45
22 - M - 18a								4,55±0,37
23 - M - 12a								3,45±0,59
24 - F - 13a	4,87							3,92±0,64
25 - M - 13a	2,63	4,31	3,37±0,62					4,76±0,28
26 - M - 8a								4,06±0,48
27 - F - 13a								
28 - F - 14a	4,29±0,90	4,05	4,60±0,03					

ANEXO 8 - Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de hemoglobina glicosilada (%) para cada paciente. Médias anuais e global.

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Continua)									
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º		
1 - M - 11a			15,75±1,25							
2 - M - 9a		14,80±2,20	12,50		15,90					
3 - F - 12a										
4 - M - 13a		14,80±0,20	11,80	12,40	17,45±1,35					
5 - F - 10a	12,81±1,39	10,30	12,00							
6 - M - 17a			12,00		14,10	13,00±3,00	16,00			
7 - M - 14a							13,30	14,20		
8 - M - 15a										
9 - F - 12a	15,60±2,40	12,76±0,67								
10 - F - 12a	15,55±3,75	13,20								
11 - F - 15a	11,20±3,12		18,30							
12 - M - 10a	12,50	11,80								
13 - M - 10a		12,50								
14 - M - 12a				14,50			18,70			
15 - M - 10a										
16 - F - 16a							11,45±0,45	14,20		
17 - M - 12a							11,80			
18 - M - 15a							11,96±3,89	8,50		
19 - F - 17a								11,10		
20 - M - 11a	12,70±0,30	14,90			10,90	10,60 2,20				
21 - M - 9a		14,91								
22 - M - 18a	11,15±0,95	15,80±1,20	8,40							
23 - M - 12a		13,00±1,50	19,50							
24 - F - 13a			13,75±0,05	15,90	18,60	14,45±0,75				
25 - M - 13a				16,35±3,65		12,33±4,50	12,70			
26 - M - 8a	8,50	17,60								
27 - F - 13a	13,10		14,30±1,50							
28 - F - 14a				13,73±0,67		12,60	16,30			

ANEXO 8 - (Conclusão.)

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Conclusão)							$\bar{x} \pm s$
	9º	10º	11º	12º	13º	14º	15º	
1 - M - 11a								15,75±1,25
2 - M - 9a								14,40±1,41
3 - F - 12a								
4 - M - 13a								14,11±2,23
5 - F - 10a								11,70±1,04
6 - M - 17a	11,50	13,40		13,40	13,70			13,00±0,87
7 - M - 14a								13,77±1,48
8 - M - 15a	18,20							15,23±2,12
9 - F - 12a								14,17±1,42
10 - F - 12a								14,37±1,17
11 - F - 15a								14,75±3,55
12 - M - 10a								12,15±0,35
13 - M - 10a								16,60±2,10
14 - M - 12a								
15 - M - 10a								
16 - F - 16a	14,70±2,34							13,45±1,42
17 - M - 12a								
18 - M - 15a								10,23±1,73
19 - F - 17a	12,63±1,34	9,9±1,71	11,33±1,48	13,95±0,45	11,50			11,48±1,18
20 - M - 11a								13,80±1,10
21 - M - 9a								
22 - M - 18a								11,78±3,05
23 - M - 12a								16,25±3,25
24 - F - 13a								15,67±1,85
25 - M - 13a								13,79±1,81
26 - M - 8a								13,05±4,55
27 - F - 13a								13,70±0,60
28 - F - 14a								14,21±1,54

ANEXO 9 - Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de glicemia de jejum (mg/dl) para cada paciente. Médias anuais e global.

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (continua)								
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	
1 - M - 11a	43,50	213,07± 90,32	438,00	338,66± 32,42	283,00±125,00	150,00± 70,00	142,50± 81,50	169,00± 64,34 193,00	
2 - M - 9a	52,00± 2,00	119,50± 56,95	109,42± 18,15	174,00±104,00	212,00± 80,00	144,66± 33,71	272,00± 86,00		
3 - F - 12a									
4 - M - 13a	248,00	260,50± 93,47	288,00±106,16	214,50±123,99	220,20± 75,48	224,75±78,89	232,00± 71,01		
5 - F - 10a	174,20± 16,20	122,71± 21,25	236,00	176,33± 31,94	169,33± 78,74	156,00± 70,02	177,00± 69,00		
6 - M - 17a			68,00		56,00	186,00		77,00± 5,00	
7 - M - 14a	177,33± 94,97	138,66± 60,88	90,80± 49,20	172,66± 28,19	180,00± 88,00	98,00± 43,15	169,99±126,24	198,00±170,00	
8 - M - 15a	185,00± 65,00	160,00	294,00± 31,53		292,00		210,10± 82,47	257,75±150,25	
9 - F - 12a	112,66± 35,11	299,50±101,88	100,00± 82,81	117,40± 58,10	82,33± 39,46	90,62± 22,63			
10 - F - 12a	195,12± 75,82	127,50± 73,69	124,50± 57,90	108,33± 43,28	63,66± 29,32				
11 - F - 15a	165,50± 22,50	241,33± 69,30		165,33± 64,38	124,00	271,25±118,16	266,66± 21,31		
12 - M - 10a	116,00	137,00± 57,00	202,66± 68,39	239,60± 93,55	234,40± 72,14	188,00± 28,00			
13 - M - 10a	124,42±120,02	153,00±101,00	233,33± 57,92	241,75± 94,29	262,00± 10,00	264,00± 8,00			
14 - M - 12a	180,00	124,66± 17,91	254,75±119,48	220,45± 1,55	308,00	272,75± 90,10	228,66± 44,46	183,00± 43,00	
15 - M - 10a	38,00			96,80± 42,04	58,00	169,00	56,00		
16 - F - 16a	72,00	126,60± 6,18	133,00±101,00	167,33± 76,25	116,40± 82,35	335,63± 58,75	122,47±102,68	308,00±108,00	
17 - M - 12a	93,00± 56,26	115,40± 41,40	396,00	198,00± 90,87	277,33± 18,85	204,75± 55,38	265,33±120,10	212,60±125,08	
18 - M - 15a	55,00± 0,50	177,75±131,83	40,00	337,00±231,00	335,00± 15,00	170,66± 86,41	256,00± 44,89	309,33± 50,84	
19 - F - 17a		300,00	122,66± 69,51	167,00± 41,00	230,66± 81,09	178,00± 74,31	175,00± 65,00	223,00	
20 - M - 11a	246,80± 95,11	267,33± 45,90	242,00± 41,08	82,00	226,66± 31,72	213,00			
21 - M - 9a	114,00± 64,27	238,00	114,00± 77,43	169,25± 71,54	130,50± 75,50	154,00			
22 - M - 18a	194,30± 98,14	307,20±140,61	398,66± 77,56	317,33±170,65	316,00± 48,00	134,00	359,00± 3,00		
23 - M - 12a		284,75± 14,41	298,50± 53,57	250,00± 50,00	225,97±109,25	146,50± 29,50			
24 - F - 13a	300,00	85,10± 11,50	142,50± 32,19	106,00± 42,00	179,33±116,39	84,00± 14,00	94,50± 14,50	161,00± 13,00	
25 - M - 13a	202,75±137,95	200,00	295,00	233,57± 47,30	203,00±123,00	220,00±108,00	229,00± 79,00	232,00± 18,00	
26 - M - 8a	316,00± 22,00	307,00± 17,00	270,00± 10,00	196,00	345,50± 33,50				
27 - F - 13a	250,00	319,00± 21,00	201,25±156,48	226,00	354,50± 50,64	331,33± 76,87			
28 - F - 14a	14,80± 98,80	204,66± 71,44	147,80± 64,71	135,23± 65,96	152,00± 51,84	195,00±101,00	240,00	148,00± 38,60	

ANEXO 9 - (Conclusão.)

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Conclusão)							$\bar{x} \pm s$
	9º	10º	11º	12º	13º	14º	15º	
1 - M - 11a								229,81±123,63
2 - M - 9a	122,00							140,47± 58,20
3 - F - 12a								
4 - M - 13a								241,13± 24,25
5 - F - 10a								173,08± 31,23
6 - M - 17a	174,50± 80,71	70,00		242,50± 10,50	304,00±100,61		388,00	174,00±112,01
7 - M - 14a	66,00± 2,00	205,50±119,50						149,69± 46,19
8 - M - 15a	424,00	468,00		328,00	262,66± 95,50	295,00± 25,00		284,70± 86,47
9 - F - 12a								133,75± 75,08
10 - F - 12a								123,82± 42,32
11 - F - 15a								205,67± 56,57
12 - M - 10a								186,22± 46,12
13 - M - 10a								213,08± 54,29
14 - M - 12a	82,00± 10,00	92,00± 12,75						191,75± 76,09
15 - M - 10a								83,56± 46,82
16 - F - 16a	246,80±107,17	202,00± 41,02	314,50± 58,29	291,66± 25,22	224,50±132,50			204,68± 85,21
17 - M - 12a	477,00							248,82±116,77
18 - M - 15a	310,66± 37,14	260,00	300,00					231,99±102,02
19 - F - 17a	175,33±113,29	85,00± 15,29	162,50± 96,39	257,00± 21,00	338,00			201,17± 69,01
20 - M - 11a								212,96± 60,94
21 - M - 9a								153,29± 42,89
22 - M - 18a								289,49± 86,00
23 - M - 12a								241,14± 53,77
24 - F - 13a	77,50± 14,50							136,65± 67,31
25 - M - 13a	290,00	290,00	409,50± 28,50					254,98± 59,74
26 - M - 8a								286,90± 51,44
27 - F - 13a								263,84± 46,72
28 - F - 14a	148,00± 38,60	157,50± 66,50	215,00± 21,00	314,50± 84,50				187,06± 51,85

ANEXO 10 - Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de glicosúria de 24 horas (mg/kg/dia) para cada paciente. Médias anuais e global.

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Continua)							
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º
1 - M - 11a	5,60	2,13±1,94	1,90±1,50	2,25±1,33	0,70±0,60	0,95±0,21	0,65±0,49	
1 - M - 9a	0,00	0,81±0,69	1,72	1,43	0,11±0,11	1,03±0,38	1,64±0,34	1,12±0,36
3 - F - 12a								0,20
4 - M - 13a		6,03±4,43	2,50±1,59	1,02±0,71	0,81±0,26	1,61±0,43	1,65±0,05	
5 - F - 10a	6,75±9,52	0,90±0,75	0,63	2,26±1,27	0,63±0,63	1,96±0,29	0,13±0,07	
6 - M - 17a			2,77		1,00	1,88±0,84		
7 - M - 14a	2,51±1,59	5,51±4,78	0,37±0,17	3,49±3,80	1,77±0,16	2,03±0,39	1,03±0,08	0,52±0,52
8 - M - 15a	2,78±2,21	2,57±0,72	2,35±1,25				1,38±0,90	4,61±1,38
9 - F - 12a	6,25±5,47	1,06±0,60	1,26±0,28	0,75±0,62	2,01±0,38			
10 - F - 12a	2,25±1,26	2,06±0,75	2,95±1,73	2,23±1,51	0,49±0,32	1,56±1,04		
11 - F - 15a	2,40±0,92	2,08±0,58	3,12	2,52±0,62	0,00	2,30±1,11	1,11±0,87	
12 - M - 10a	2,08	1,54±1,22	1,34±0,72	1,23±0,99	0,64±0,29	0,85±0,04		
13 - M - 10a	0,74±0,82	2,36±0,38	2,90±0,16	1,41±0,93	1,15±1,15	1,06±0,46		
14 - M - 12a	3,30±0,06	2,89±1,23	2,48±0,42	2,03±1,81	2,70±0,80	2,85±2,22	1,33±0,84	2,11±0,15
15 - M - 10a	17,40			3,17±0,95		1,87	4,30	
16 - F - 16a	2,03	0,81	1,20±0,05		1,24±1,11	4,36±3,65	2,46±2,14	1,12±0,37
17 - M - 12a	4,90±4,90	3,04±1,48			0,81±0,04	4,14±1,53	1,77±0,51	0,81±0,66
18 - M - 15a	2,92±1,87	0,98±0,82	2,69±0,03	4,20±3,75		0,98±0,49	2,60±1,65	5,11±1,85
19 - F - 17a		9,91	4,46±3,64	1,09±0,72	3,55±1,95	1,56±0,21	0,33±0,33	2,28±1,28
20 - M - 11a	1,56±1,05	1,13±1,13	0,40±0,18	0,00	0,40±0,22	0,56		
21 - M - 9a	1,12±0,57	1,16±0,11	0,88±0,54	0,44±0,34	0,36±0,20	0,32	1,11	
22 - M - 18a	0,62±0,50	1,17±0,34	1,00±0,53	0,83±0,53	0,85±0,09			
23 - M - 12a		2,00±1,76	2,04±0,83	1,00±0,45	0,79±0,24	0,47±0,38		
24 - M - 13a	18,03±17,87	2,05±0,37	1,64±0,56	0,49±0,45	0,26±0,06	0,33	0,55	1,01±0,18
25 - M - 13a	1,31±0,92	0,98	2,25	1,23±0,93	0,14±0,08	0,22±0,23	0,31±0,06	0,42±0,10
26 - M - 8a		2,20	1,88	0,30	5,30			
27 - F - 13a	1,36±1,24	1,57±0,48	0,98±0,66	3,71±1,56	1,66±0,73	3,10±0,96		
28 - F - 14a	1,20±0,35	3,50±2,82	3,05±2,95	2,85±1,19	4,89±0,52	3,56±3,16	2,17	3,00

ANEXO 10 - (Conclusão.)

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Conclusão)							$\bar{x} \pm s$
	9º	10º	11º	12º	13º	14º	15º	
1 - M - 11a	0,24							2,02±1,58
2 - M - 9a								0,90±0,61
3 - F - 12a								
4 - M - 13a								2,27±1,76
5 - F - 10a								1,89±2,10
6 - M - 17a	2,11±0,08	27,60		2,18±1,75	0,91±0,90		0,11	4,79±8,58
7 - M - 14a	0,91±0,06	1,74±0,08						1,98±1,47
8 - M - 15a				1,37±1,13	1,40±0,58	0,86		2,16±1,12
9 - F - 12a								2,14±1,87
10 - F - 12a								1,99±0,81
11 - F - 15a								1,93±0,96
12 - M - 10a								1,28±0,46
13 - M - 10a								1,60±0,76
14 - M - 12a	2,33±0,70	1,13±0,57						2,31±0,65
15 - M - 10a								6,68±6,24
16 - F - 16a	0,99±0,66	0,92±0,39	2,37±0,19	3,01±0,20	1,61±0,54			1,84±1,01
17 - M - 12a	1,05±0,71	1,73						2,28±1,47
18 - M - 15a	3,90±0,26	2,39	1,09					2,68±1,34
19 - F - 17a	1,91±1,97	0,38±0,27	1,36±1,36	0,39±0,32	0,06			2,27±2,63
20 - M - 11a								0,67±0,51
21 - M - 9a								0,71±0,35
22 - M - 18a								0,93±0,18
23 - M - 12a								1,26±0,64
24 - F - 13a	1,26							2,79±5,42
25 - M - 13a	0,05	0,57	1,64					0,82±0,67
26 - M - 8a								2,42±1,81
27 - F - 13a								2,06±0,98
28 - F - 14a	3,73±0,55	1,67±1,31	3,15±2,75					2,97±0,97

TABELA 11 - Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de lipídios totais (mg/dl) para cada paciente. Médias anuais e global.

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Continua)							
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º
1 - M - 11a	494,00	494,00	654,00± 24,00	663,00		494,00		
2 - M - 9a	483,00	574,00	628,00			578,50± 19,50		429,00
3 - F - 12a								631,00
4 - M - 13a	598,00	589,50± 30,50	578,50± 97,87	611,00	515,50±115,50	657,00±118,19	474,50	
5 - F - 10a	562,43± 26,17	674,90±115,90	490,00	559,00	0,00	598,00	474,50	
6 - M - 17a			790,00	534,00		643,00		645,00
7 - M - 14a		544,50± 17,50	700,00	546,00± 52,00	566,00	468,00± 39,00		
8 - M - 15a	630,10±151,50	532,00	582,00	549,00			631,00	
9 - F - 12a	563,50± 37,50	526,50± 0,50	559,00		413,00± 16,00	526,50	701,50± 1,50	
10 - F - 12a	601,00± 42,00	429,00	598,00	429,00	348,00± 16,00			
11 - F - 15a	550,00	594,00	526,00	462,00		397,00	461,00	
12 - M - 10a	559,00	461,50± 64,50	630,50± 71,50	510,50± 48,50	332,00	429,65		
13 - M - 10a	577,00± 55,50	507,00	527,00	462,00	348,00± 81,00			
14 - M - 12a		652,00	670,00± 72,00	627,00±157,00	744,00±146,00	546,00± 20,00	650,00±91,00	429,00
15 - M - 10a	721,00			559,00				
16 - F - 16a		540,50± 8,50	657,00± 17,50		621,00± 55,16	923,00		537,00±43,00
17 - M - 12a	678,00	508,00			682,00	585,00	631,00	
18 - M - 15a	577,50± 87,50	593,00	730,00	1.047,00		625,00± 27,17	559,00	529,00±94,75
19 - F - 17a		482,00	755,00		524,50±127,50	598,00	519,65±39,35	485,00±56,00
20 - M - 11a	543,00	559,00	461,00		526,00			
21 - M - 9a	638,00± 40,00	546,00			527,00			
22 - M - 18a	765,50± 85,50		663,00	527,00				
23 - M - 12a		692,00± 29,00				627,50± 74,50		
24 - F - 13a	832,00	631,00	720,00	494,00	583,00± 51,62		631,00	559,00
25 - M - 13a	792,00± 76,00		671,50± 8,50					462,00
26 - M - 8a			1.127,00		631,00			
27 - F - 13a			774,00					
28 - F - 14a	788,00	550,00	494,00	550,25± 49,75	677,00	851,00	364,00	

ANEXO 11 - (Conclusão.)

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Conclusão)							$\bar{x} \pm s$
	9º	10º	11º	12º	13º	14º	15º	
1 - M - 11a								559,80± 80,63
2 - M - 9a								538,70± 72,12
3 - F - 12a								574,85± 56,58
4 - M - 13a								566,88± 68,67
5 - F - 10a								663,18± 91,89
6 - M - 17a	771,50±68,50	747,00			546,00±52,00		631,00	564,31± 68,03
7 - M - 14a		559,00						585,58± 57,55
8 - M - 15a		578,00						507,37± 56,54
9 - F - 12a								481,00±101,17
10 - F - 12a								498,33± 65,28
11 - F - 15a								487,08± 95,19
12 - M - 10a								484,20± 77,46
13 - M - 10a								574,00±122,24
14 - M - 12a		526,00						640,00± 81,00
15 - M - 10a	332,00							624,75±131,76
16 - F - 16a	588,00±72,27	631,00	400,00	752,00	598,00±0,00			590,91± 82,81
17 - M - 12a		461,50±32,50						682,06±161,69
18 - M - 15a	796,00±94,00							598,37± 95,90
19 - F - 17a	693,00	628,00	700,20±131,50					522,25± 37,23
20 - M - 11a								570,33± 48,47
21 - M - 9a								651,83± 97,68
22 - M - 18a								659,75± 32,25
23 - M - 12a								613,93±112,35
24 - F - 13a	461,50							621,93±123,00
25 - M - 13a			562,25±35,75					879,00±248,00
26 - M - 8a								812,50± 38,50
27 - F - 13a								591,11±123,43
28 - F - 14a	462,00	598,00	630,00					

ANEXO 12 - Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de colesterol (mg/dl) para cada paciente. Médias anuais e global.

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Continua)							
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º
1 - M - 11a	147,00	163,00	157,00± 1,00	166,00		177,00		147,00
2 - M - 9a	161,00	146,00	152,00			151,50± 3,50		209,00
3 - F - 12a								
4 - M - 13a	148,00	235,00±57,00	174,75±20,66	176,00	181,50± 9,50	209,00± 9,00	157,00	
5 - F - 10a	146,90± 7,99	202,50± 6,50	164,00	151,50± 8,50	203,00±16,00	214,00	176,00	
6 - M - 17a		203,50	174,05±12,95	132,00		193,00		137,00
7 - M - 14a	179,00	153,50± 5,50	162,70	169,00± 6,00	168,00	140,50± 4,50	149,00	
8 - M - 15a	199,50± 3,50	165,00	208,00	132,00			166,00±11,00	
9 - F - 12a	159,50±15,50	140,00± 1,00	141,00		131,50±13,50	140,00		
10 - F - 12a	137,50± 8,50	143,00	137,00	124,00	124,00± 7,00			
11 - F - 15a	162,00		139,00	135,00		133,00	133,00	
12 - M - 10a	160,00	176,00± 1,00	187,50±23,50	179,00±10,00	186,00	156,50±13,50		
13 - M - 10a	180,50±48,50	109,00	124,00	141,00	113,50± 9,50			
14 - M - 12a		197,00	199,50± 2,50	195,00	178,00	173,00±18,00	176,00±22,00	185,00
15 - M - 10a				165,00				
16 - F - 16a		203,00± 5,00	184,50± 2,50		178,66±19,93	219,00		186,50
17 - M - 12a	130,00	143,80				161,00		171,00
18 - M - 15a	217,00± 8,00	154,00	181,00	242,00		129,50±37,50	171,00	164,66± 6,59
19 - F - 17a		181,00	165,00			132,00	152,45± 5,55	146,00
20 - M - 11a	248,50±79,50	162,00	220,00		150,50±14,50			
21 - M - 9a	209,50±32,50	166,00			217,00			
22 - M - 18a	164,00		164,00	157,00	150,00			
23 - M - 12a		180,50±14,50			163,00	164,00± 5,00		
24 - F - 13a	181,00	178,00	196,00	152,00	144,66± 3,68		195,00± 9,00	166,00
25 - M - 13a	185,50±37,50		170,00± 1,00					170,00
26 - M - 8a			255,00	181,00	179,00			
27 - F - 13a			223,00			200,00		
28 - F - 14a	187,00	190,00	146,00	165,90±19,10	224,00	172,00	178,00	

ANEXO 12 - (Conclusão.)

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Conclusão)							$\bar{x} \pm s$
	9º	10º	11º	12º	13º	14º	15º	
1 - M - 11a								162,00± 9,91
2 - M - 9a								151,50± 5,31
3 - F - 12a								
4 - M - 13a								183,03±27,77
5 - F - 10a								179,70±24,98
6 - M - 17a	173,50±13,50	186,00			148,00± 2,00		177,00	169,33±23,56
7 - M - 14a	144,00	126,00						154,63±15,66
8 - M - 15a		140,00				159,00±14,00		167,07±26,07
9 - F - 12a								142,40± 9,21
10 - F - 12a								133,10± 7,72
11 - F - 15a								140,40±11,01
12 - M - 10a								174,16±11,95
13 - M - 10a								133,60±25,90
14 - M - 12a		164,00						163,89±29,48
15 - M - 10a	159,00							
16 - F - 16a	166,67±21,02	187,00						207,33±39,22
17 - M - 12a			197,00	307,00	244,00±30,00			151,46±14,08
18 - M - 15a	211,50±22,50		151,50±13,50					183,83±34,69
19 - F - 17a	178,00	154,00	145,50± 3,50					156,05±14,99
20 - M - 11a								211,87±31,30
21 - M - 9a								175,16±25,14
22 - M - 18a								162,00± 2,91
23 - M - 12a								172,25± 8,25
24 - F - 13a								174,20±17,49
25 - M - 13a			158,50± 6,50					171,00± 9,59
26 - M - 8a								205,00±35,36
27 - F - 13a								211,50±11,50
28 - F - 14a	182,50±28,50	186,00	156,00					178,74±20,27

ANEXO 13 - Dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de triglicéridios (mg/dl) para cada paciente. Médias anuais e global.

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Continua)									
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º		
1 - M - 11a	89,00	101,00	63,00±62,00	66,00		55,00				
2 - M - 9a	94,00	36,30	77,00			60,00	3,00		62,00	
3 - F - 12a									75,00	
4 - M - 13a	69,00	67,75± 2,35	88,25±21,92	89,00	61,50± 6,50	58,00±11,00	84,00			
5 - F - 10a	70,80±13,47	101,25± 9,25	44,00	72,00±21,00	54,50± 0,50	54,00	59,00			
6 - M - 17a		116,00±16,00	159,75±107,25	93,00	72,00	77,00			84,00	
7 - M - 14a	50,00	90,50±18,50	35,30	70,00±16,00		61,50± 1,50				
8 - M - 15a	132,50±12,50	89,00	156,00	124,00						
9 - F - 12a	59,50±18,50	60,50± 0,50	54,00		57,00± 7,00	126,00				
10 - F - 12a	80,00±11,00	57,00	51,00	64,00	57,00±12,00					
11 - F - 15a	68,30	80,00	78,00	78,00		45,00	73,00			
12 - M - 10a	65,00	77,50±19,50	44,50± 3,50	45,00± 0,00	37,00	50,50± 5,50				
13 - M - 10a	76,00± 3,55	65,00	43,00	37,00	54,00± 4,00					
14 - M - 12a		87,00	80,50± 1,50	57,50± 4,50	86,00± 6,00	108,50± 5,50	62,00± 9,00	44,00		
15 - M - 10a				70,00						
16 - F - 16a		68,00± 4,00	78,00		80,66±11,61	159		118,60±27,40		
17 - M - 12a	93,00	39,30				76,00	42,00			
18 - M - 15a	104,00±21,00	64,00	56,00			55,33±27,01	45,00	89,00±15,89		
19 - F - 17a		76,00	97,00		75,00± 5,00	77,00	90,75±18,25	63,00±10,00		
20 - F - 11a	138,00±84,00	74,00	84,00		88,00					
21 - M - 9a	68,00±17,00	75,00			80,00					
22 - M - 18a	104,00±39,00		54,00	74,00	65,00					
23 - M - 12a		90,00±13,00				103,50± 7,5				
24 - F - 13a	151,00	85,00	98,00	69,00	69,00±14,10		64,50±17,50	92,00		
25 - M - 13a	112,00±18,00		83,00±23,00					48,00		
26 - M - 8a			281,00	145,00	79,00					
27 - F - 13a			293,00			230,00				
28 - F - 14a	79,00	65,00	67,00	95,75±12,55	213,00	80,00	106,00			

ANEXO 13 - (Conclusão.)

PACIENTE	ANOS DE DIABETES (Conclusão)							$\bar{x} \pm s$
	9º	10º	11º	12º	13º	14º	15º	
1 - M - 11a								74,80±17,30
2 - M - 9a								65,86±19,17
3 - F - 12a								
4 - M - 13a								73,92±11,97
5 - F - 10a								65,07±17,34
6 - M - 17a	113,51±36,50	67,00			106,50±28,50		117,00	103,75±26,11
7 - M - 14a	97,00	49,00						64,03±19,18
8 - M - 15a		93,00				54,00± 8,00		109,65±31,09
9 - F - 12a								71,40±27,39
10 - F - 12a								61,80± 9,98
11 - F - 15a								70,38±12,00
12 - M - 10a								53,25±13,79
13 - M - 10a								55,00±14,21
14 - M - 12a	45,00	47,00						68,61±21,52
15 - M - 10a								
16 - F - 16a	93,60±21,67	82,00	60,00	180,00	117,00			103,68±37,71
17 - M - 12a		49,00 ± 6,00						59,86±21,06
18 - M - 15a	171,00±17,00							83,47±40,56
19 - F - 17a	124,00	54,00	63,00± 2,00					79,97±20,12
20 - M - 11a								96,00±24,77
21 - M - 9a								74,33± 4,92
22 - M - 18a								74,25±18,52
23 - M - 12a								96,75± 6,75
24 - F - 13a	107,00							91,93±26,46
25 - M - 13a			112,50±41,50					88,87±26,44
26 - M - 8a								168,33±84,10
27 - F - 13a								261,50±31,50
28 - F - 14a	79,00 6,00	89,00	131,00					100,47±41,83

ANEXO 14 - Valores referentes às médias e desvios-padrão das aferições do limiar de sensibilidade vibratória (V) de pacientes diabéticos e grupo controle.

PACIENTE	MEMBRO SUPERIOR DIREITO		MEMBRO SUPERIOR ESQUERDO		MEMBRO INFERIOR DIREITO		MEMBRO INFERIOR ESQUERDO	
	QUIRODÁCTILOS				PODODÁCTILOS			
	5º	2º	5º	2º	5º	1º	5º	1º
	5º				5º			
1 - M - 11a	5,6±1,42	4,3±0,90	5,2±1,24	4,1±0,94	5,1±2,91	6,2±2,31	5,3±2,32	6,6±1,90
2 - M - 9a	6,2±1,16	5,3±0,78	5,8±0,87	4,6±0,48	7,2±1,40	8,0±1,84	8,8±1,32	8,2±1,77
3 - F - 12a	9,2±5,34	8,7±4,17	8,4±4,65	8,2±4,64	8,0±4,89	8,4±4,58	9,4±3,66	9,3±3,55
4 - M - 13a	9,3±1,34	8,6±1,28	8,9±1,75	9,7±1,61	12,1±2,92	12,5±2,75	13,1±2,98	10,2±3,24
5 - F - 10a	6,9±3,14	7,5±1,96	6,3±3,00	7,6±2,83	9,0±3,09	9,9±3,01	9,8±3,65	10,7±3,00
6 - M - 17a	4,7±1,41	4,2±0,87	3,7±0,90	4,5±0,92	10,6±0,70	6,6±0,66	14,0±1,00	7,4±0,66
7 - M - 14a	3,3±0,78	4,0±1,18	4,8±1,66	4,7±1,55	7,2±3,78	6,9±2,98	9,7±3,31	8,4±4,90
8 - M - 15a	4,6±1,95	5,1±1,57	4,6±1,85	4,6±1,62	11,4±2,05	7,3±2,36	14,5±1,20	7,8±3,21
9 - F - 12a	4,4±1,35	4,4±0,66	4,3±1,18	4,2±0,74	5,1±1,13	4,8±0,60	5,0±1,13	4,8±0,87
10 - F - 12a	4,2±0,40	4,0±0,00	4,0±0,63	4,1±0,94	4,7±0,78	4,7±0,45	4,9±0,94	5,9±0,70
11 - F - 15a	8,2±1,07	7,8±1,07	6,2±1,24	7,7±0,90	9,2±1,72	10,3±1,34	12,0±1,89	13,0±1,34
12 - M - 10a	7,1±1,81	5,0±1,26	5,0±1,48	5,0±0,89	6,2±1,24	7,0±2,09	6,5±1,60	6,8±1,53
13 - M - 10a	4,9±0,83	4,6±0,66	4,9±1,13	4,4±0,80	5,8±0,87	5,0±0,89	4,8±0,87	4,5±1,02
14 - M - 12a	3,9±0,94	3,9±1,04	4,1±0,70	4,7±1,18	5,1±1,44	5,6±1,28	4,9±1,75	4,6±0,91
15 - M - 10a	6,2±0,74	8,5±1,80	6,4±0,80	6,2±1,07	5,9±0,94	5,7±0,64	8,0±1,00	7,5±1,56
16 - F - 16a	4,8±1,07	4,6±0,91	3,4±0,66	4,6±0,66	7,1±0,94	5,6±0,48	4,7±0,78	5,6±0,66
17 - M - 12a	4,0±0,00	4,1±0,70	4,5±0,67	4,5±0,67	6,4±2,53	5,7±1,79	6,6±2,33	5,1±1,64
18 - M - 15a	7,2±1,32	4,3±0,78	3,9±0,70	4,2±1,24	10,0±1,09	8,6±0,91	7,7±1,91	8,8±1,07
19 - F - 17a	5,5±0,50	3,5±0,50	3,5±0,50	3,5±0,50	3,5±0,50	4,5±0,50	3,5±0,50	3,6±0,66
20 - M - 11a	4,2±0,74	4,5±0,80	4,0±1,48	3,8±0,87	4,8±0,87	5,6±0,66	4,8±0,74	4,6±0,91
21 - M - 9a	4,0±0,00	4,0±0,00	3,5±0,67	4,3±0,45	7,5±1,80	5,6±1,62	6,1±1,64	6,2±2,03
22 - M - 18a	3,6±0,48	3,5±0,50	4,3±0,78	3,9±0,30	3,5±0,50	3,6±0,48	3,4±0,66	3,4±0,66
23 - M - 12a	4,3±0,45	4,4±0,66	4,2±0,40	4,6±0,48	5,9±0,30	5,9±0,53	5,5±0,92	5,4±0,80
24 - F - 13a	4,7±0,45	5,2±0,74	5,4±0,48	4,9±0,94	13,3±1,67	16,8±1,40	15,5±0,67	13,2±1,53
25 - M - 13a	5,3±0,45	5,4±0,48	4,7±0,78	4,5±0,50	6,3±0,45	6,4±0,48	6,4±0,48	6,0±0,00
26 - M - 8a	3,0±0,00	3,1±0,30	3,2±0,40	3,2±0,40	3,6±0,48	3,7±0,45	4,1±0,83	3,5±0,50
27 - F - 13a	5,6±0,66	5,4±0,48	5,3±0,64	5,4±0,48	7,1±0,70	6,4±0,48	6,7±0,64	6,3±1,34
28 - F - 14a	3,5±0,50	2,6±0,66	2,5±0,50	2,5±0,50	3,5±0,50	3,5±0,50	3,5±0,50	4,5±0,50
x±s	5,29±1,66	5,01±1,63	4,82±1,41	4,93±1,55	6,84±2,62	6,81±2,80	7,40±3,48	6,88±2,59

ANEXO 14 (Conclusão)

CONTROLE	MEMBRO SUPERIOR DIREITO		MEMBRO SUPERIOR ESQUERDO		MEMBRO INFERIOR DIREITO		MEMBRO INFERIOR ESQUERDO	
	QUIRODÁCTILOS				PODODÁCTILOS			
	5º	2º	5º	2º	5º	1º	5º	1º
	5º				5º			
1 - M - 11a	6,5±1,50	5,1±1,92	7,1±1,44	7,3±1,67	8,7±1,10	7,1±1,13	7,1±3,04	8,7±2,00
2 - M - 9a	7,8±3,42	7,0±3,06	6,9±2,98	6,9±3,17	9,2±3,62	8,0±3,22	7,3±4,17	8,0±2,52
3 - F - 12a	7,1±3,23	7,8±2,95	7,1±2,50	7,9±2,73	7,9±3,14	7,7±3,25	9,4±4,43	9,4±3,29
4 - M - 13a	6,8±1,72	6,4±0,80	6,4±0,80	6,6±0,80	7,1±1,30	8,5±1,85	8,2±0,97	8,4±0,80
5 - F - 10a	6,3±2,45	5,5±0,50	5,4±1,01	5,8±1,60	7,5±2,20	8,6±2,00	8,9±2,38	8,6±2,83
6 - M - 17a	3,9±0,83	3,5±0,50	2,7±0,78	1,5±0,50	5,9±0,94	4,0±1,00	8,5±0,50	4,5±0,80
7 - M - 14a	2,6±0,66	2,5±0,50	2,5±0,50	2,5±0,50	4,5±0,50	4,5±0,50	4,5±0,50	4,5±0,50
8 - M - 15a	5,9±1,70	6,1±1,13	5,9±2,16	7,5±1,91	7,7±2,68	7,4±2,10	7,4±1,74	6,9±2,02
9 - F - 12a	4,4±0,66	4,2±0,60	3,4±0,48	3,7±0,45	5,2±0,74	4,9±0,53	5,7±0,64	5,5±0,67
10 - F - 12a	4,7±0,78	5,2±0,60	4,6±0,91	3,9±0,70	4,0±0,00	5,0±0,77	5,3±0,78	4,4±0,48
11 - F - 15a	7,4±2,28	8,1±1,30	8,6±2,33	6,7±1,10	11,5±0,92	8,3±1,30	11,2±1,07	11,0±1,09
12 - M - 10a	2,5±0,50	2,6±0,66	2,6±0,66	2,5±0,50	3,5±0,50	3,5±0,50	3,5±0,50	3,3±0,78
13 - M - 10a	4,6±0,48	4,7±0,64	4,8±0,60	5,0±0,00	3,7±0,45	4,0±0,44	4,4±0,66	4,0±0,44
14 - M - 12a	3,7±0,64	3,6±0,48	3,3±0,64	3,2±0,40	4,8±1,24	5,4±2,05	4,9±1,51	5,2±2,18
15 - M - 10a	4,6±0,66	4,3±0,45	4,2±0,60	4,4±0,48	4,0±0,00	4,3±0,45	4,8±0,74	4,2±0,40
16 - F - 16a	3,6±0,66	3,4±0,49	3,7±0,78	3,7±0,45	5,3±0,64	6,6±0,91	6,4±1,11	5,9±0,30
17 - M - 12a	4,0±0,00	3,7±0,45	4,1±0,53	3,9±0,30	5,1±0,30	4,9±1,13	7,1±1,04	5,1±0,30
18 - M - 15a	2,2±1,07	2,2±0,87	2,7±0,64	2,3±0,78	3,5±0,50	4,5±0,50	3,2±0,74	3,5±0,50
19 - F - 17a	4,0±0,77	3,5±0,50	3,6±0,66	3,5±0,50	4,6±0,66	5,1±0,83	4,5±0,92	5,5±0,50
20 - M - 11a	2,1±0,94	3,9±1,04	3,9±1,04	3,1±1,13	2,5±0,50	1,5±0,50	1,5±0,50	2,0±1,00
21 - M - 9a	4,2±0,40	5,4±0,66	3,0±0,00	4,5±0,50	3,1±0,53	3,6±0,48	4,1±1,04	4,0±1,09
22 - M - 18a	3,6±0,66	4,3±0,78	3,5±0,50	3,5±0,50	5,2±0,87	6,2±0,87	5,5±0,50	4,8±0,87
23 - M - 12a	4,5±0,50	4,2±0,40	4,6±0,48	4,6±0,48	5,2±0,87	5,7±0,78	5,4±0,80	4,8±0,60
24 - F - 13a	6,5±1,74	4,0±0,77	3,4±1,35	3,4±1,11	6,0±1,48	4,8±1,66	4,9±1,04	5,0±1,54
25 - M - 13a	4,1±0,30	4,0±0,00	4,2±0,40	4,1±0,30	5,6±0,66	5,8±0,74	5,8±0,87	6,7±0,64
26 - M - 8a	4,1±1,04	4,2±0,40	4,6±0,66	4,6±0,48	5,7±0,64	5,7±0,90	4,8±1,53	5,5±0,92
27 - F - 13a	5,2±0,40	6,5±0,50	5,2±0,40	5,5±0,67	4,9±0,83	6,0±0,44	5,7±0,90	5,4±0,48
28 - F - 14a	3,5±0,50	3,5±0,50	3,5±0,50	3,5±0,50	4,5±0,50	3,5±0,50	4,1±0,70	3,5±0,50
$\bar{x} \pm s$	4,65±1,55	4,62±1,92	4,48±1,55	4,48±1,67	5,58±1,99	5,53±1,72	5,86±2,06	5,65±2,06

ANEXO 15 - Comparação dos valores do limiar de sensibilidade vibratória entre diabéticos e grupo controle, utilizando-se o teste "t" de Student.

Local	Valor de "t"	p
5º quirodáctilo direito	1,4914	n.s.
2º quirodáctilo direito	0,8196	n.s.
5º quirodáctilo esquerdo	0,8566	n.s.
2º quirodáctilo esquerdo	1,0344	n.s.
5º pododáctilo direito	2,0270	n.s.
1º pododáctilo direito	2,0611	<0,05
5º pododáctilo esquerdo	2,0151	n.s.
1º pododáctilo esquerdo	1,9673	n.s.

ANEXO 16 - Valores referentes ao estudo da condução nervosa em pacientes diabéticos e grupo controle.

PACIENTE	NERVO FIBULAR				CONTROLE	NERVO FIBULAR				NERVO SURAL			
	VCN m/s	L. DISTAL ms	AMPL. mV	AMPL. µV		VCN m/s	L. DISTAL ms	AMPL. mV	AMPL. µV	VCN m/s	L. DISTAL ms	AMPL. mV	AMPL. µV
1 - M - 11a	53,0	4,0	9,9	12,5	1 - M - 11a	60,0	3,8	14,0	25,0	48,0			
2 - M - 9a	58,0	3,8	9,1	11,0	2 - M - 9a	63,0	4,4	8,6	23,0	43,0			
3 - F - 12a	53,0	3,8	5,0	25,0	3 - F - 12a	51,0	4,6	7,7	47,0	39,0			
4 - M - 13a	44,5	4,2	9,0	5,0	4 - M - 13a	61,0	3,8	10,0	16,0	47,0			
5 - F - 10a	63,0	3,6	8,0	30,0	5 - F - 10a	45,0	3,2	12,0	27,0	39,0			
6 - M - 17a	42,0	4,4	6,8	10,0	6 - M - 17a	52,0	4,0	18,0	46,0	46,0			
7 - M - 14a	52,0	4,0	5,5	23,0	7 - M - 14a	49,0	4,6	7,2	25,0	47,0			
8 - M - 15a	46,0	4,4	6,5	30,0	8 - M - 15a	63,0	4,2	17,0	25,0	41,0			
9 - F - 12a	47,5	4,0	9,0	45,0	9 - F - 12a	48,5	3,4	10,5	60,0	43,0			
10 - F - 12a	46,0	3,8	10,0	40,0	10 - F - 12a	46,0	3,4	12,0	39,0	41,0			
11 - F - 15a	53,0	5,0	9,0	35,0	11 - F - 15a	48,0	3,8	10,0	80,0	39,0			
12 - M - 10a	56,0	3,4	10,0	25,0	12 - M - 10a	53,0	3,6	7,2	40,0	48,0			
13 - M - 10a	59,0	2,6	6,0	15,0	13 - M - 10a	58,0	3,2	3,5	36,0	48,0			
14 - M - 12a	50,0	3,8	6,5	17,0	14 - M - 12a	50,0	4,2	9,5	22,0	50,0			
15 - M - 10a	52,0	3,6	9,0	15,0	15 - M - 10a	59,0	3,4	7,8	32,0	50,0			
16 - F - 16a	47,5	3,2	6,5	20,0	16 - F - 16a	59,0	3,2	8,3	25,0	44,0			
17 - M - 12a	56,0	3,0	6,5	20,0	17 - M - 12a	53,0	4,0	5,5	23,0	45,0			
18 - M - 15a	46,0	3,6	3,6	7,5	18 - M - 15a	50,0	3,6	6,5	18,0	44,0			
19 - F - 17a	45,0	3,4	4,5	28,0	19 - F - 17a	56,0	3,6	13,0	20,0	50,0			
20 - M - 11a	46,0	2,4	10,0	19,0	20 - M - 11a	56,0	3,0	7,8	20,0	48,0			
21 - M - 9a	48,0	4,2	7,5	33,0	21 - M - 9a	54,0	2,6	9,9	22,0	48,0			
22 - M - 18a	50,0	3,4	8,2	13,0	22 - M - 18a	55,0	4,0	5,5	18,5	47,0			
23 - M - 12a	46,5	3,4	10,0	20,0	23 - M - 12a	47,0	2,8	9,8	14,0	46,0			
24 - F - 13a	38,0	4,8	3,0	20,0	24 - F - 13a	50,0	3,8	8,5	52,0	45,0			
25 - M - 13a	61,0	4,4	9,4	11,0	25 - M - 13a	51,0	3,4	7,3	15,0	46,0			
26 - M - 8a	50,0	2,8	4,3	13,0	26 - M - 8a	60,0	3,2	8,2	43,0	50,0			
27 - F - 13a	57,0	4,6	7,5	32,0	27 - F - 13a	52,0	3,8	6,5	50,0	38,5			
28 - F - 14a	48,0	3,2	4,5	25,0	28 - F - 14a	58,0	4,0	5,5	30,0	45,0			
$\bar{x} \pm s$	50,5±5,91	3,73±0,63	7,31±2,16	42,08±5,36		53,83±5,21	3,65±0,50	9,18±3,35	45,19±5,64				

ANEXO 17 - Análise dos valores obtidos no estudo da condução nervosa pela aplicação do teste "t" de Student entre controles e diabéticos, controles e diabéticos sem polineuropatia distal simétrica (PNDS) e controles e diabéticos com PNDS.

A - Comparação das médias da VCNNF

	Valor de "t"	p
Controles e diabéticos	2,2367	<0,05
Controles e diabéticos sem PNDS	1,3987	n.s.
Controles e diabéticos com PNDS	4,5427	<0,01

B - Comparação das médias da AMPNF

	Valor de "t"	p
Controles e diabéticos	2,4827	<0,05
Controles e diabéticos sem PNDS	1,9507	n.s.
Controles e diabéticos com PNDS	3,9270	<0,01

C - Comparação das médias da VCNNS

	Valor de "t"	p
Controles e diabéticos	2,5489	<0,05
Controles e diabéticos sem PNDS	0,2432	n.s.
Controles e diabéticos com PNDS	12,7322	<0,01

D - Comparação das médias da AMPNS

	Valor de "t"	p
Controles e diabéticos	2,9884	<0,05
Controles e diabéticos sem PNDS	2,6600	<0,05
Controles e diabéticos com PNDS	3,5422	<0,01

E - Comparação das médias da latência distal do nervo fibular

	Valor de "t"	p
Controles e diabéticos	0,5100	n.s.

ANEXO 18 - Análise das médias global e do último ano de parâmetros laboratoriais entre diabéticos sem e com polineuropatia distal simétrica, pela aplicação do teste "t" de Student.

Variável	Média Global		Média Último Ano	
	Valor de "t"	p	Valor de "t"	p
Frutosamina	2,0436	n.s.	1,8129	n.s.
Hemoglobina glicosilada	0,1841	n.s.	-	
Glicemia de jejum	1,7874	n.s.	1,6279	n.s.
Glicosúria de 24 h	1,6910	n.s.	1,0316	n.s.
Lipídios totais	2,1341	n.s.	1,5723	n.s.
Colesterol	1,5414	n.s.	1,3798	n.s.
Triglicerídeos	2,0750	n.s.	1,8661	n.s.

ANEXO 19 - Análise comparativa das médias global e do último ano de parâmetros laboratoriais entre diabéticos com e sem complicações microvasculares, utilizando-se o teste "t" de Student.

Variável	Média Global		Média Último Ano	
	Valor de "t"	P	Valor de "t"	P
Frutosamina	1,8084	n.s.	0,9268	n.s.
Hemoglobina glicosilada	0,4162	n.s.	-	
Glicemia de jejum	0,8463	n.s.	1,5683	n.s.
Glicosúria de 24 h	1,5295	n.s.	0,1718	n.s.
Lipídios totais	0,8733	n.s.	1,5475	n.s.
Colesterol	1,1503	n.s.	1,0130	n.s.
Triglicerídeos	1,6946	n.s.	1,7103	n.s.

ANEXO 20 - Comparação das médias global e do último ano de parâmetros laboratoriais entre diabéticos com e sem rigidez articular, por meio do teste "t" de Student.

Variável	Média Global		Média Último Ano	
	Valor de "t"	p	Valor de "t"	p
Frutossamina	0,7558	n.s.	1,1586	n.s.
Hemoglobina glicosilada	1,0534	n.s.	-	
Glicemia de jejum	2,6194	< 0,05	3,1968	<0,05
Glicosúria de 24 h	0,4075	n.s.	0,2720	n.s.
Lípídios totais	3,8525	< 0,01	3,8324	<0,01
Colesterol	4,4322	< 0,01	3,1955	<0,05
Triglicerídeos	3,1098	< 0,05	1,9281	n.s.

ANEXO 21 - Comparação dos valores do estudo da condução nervosa entre grupos controle da literatura e do presente estudo, por meio do teste "t" de Student.

FONTES	VALOR DE "t"	p
a) VCNNF		
KIMURA ¹³¹ e presente estudo	3,5390	< 0,01
KIMURA ¹³¹ e KÄÄR et al. ¹²⁵	6,4335	< 0,01
KIMURA ¹³¹ e ENG et al. ⁷¹	0,7640	n.s.
KIMURA ¹³¹ e DORCHY et al. ⁴⁸	4,6760	< 0,01
DORCHY et al. ⁴⁸ e presente estudo	1,6505	n.s.
DORCHY et al. ⁴⁸ e KÄÄR et al. ¹²⁵	1,6767	n.s.
ENG et al. ⁷¹ e presente estudo	4,2263	< 0,01
ENG et al. ⁷¹ e KÄÄR et al. ¹²⁵	7,3568	< 0,01
b) AMPNF		
KIMURA ¹³¹ e presente estudo	5,7660	< 0,01
c) VCNNS		
KIMURA ¹³¹ e presente estudo	7,1319	< 0,01
KIMURA ¹³¹ e GALLAI et al. ⁸⁷	1,7495	< 0,01
GALLAI et al. ⁸⁷ e presente estudo	5,5611	< 0,01
KIMURA ¹³¹ e YOUNG et al. ²³²	4,7509	< 0,01
YOUNG et al. ²³² e presente estudo	5,0890	< 0,01
d) AMPNS		
KIMURA ¹³¹ e presente estudo	0,0840	n.s.
KIMURA ¹³¹ e YOUNG et al. ²³²	5,6180	< 0,01
YOUNG et al. ²³² e presente estudo	2,5541	< 0,01

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ABITBOL, C.; ZILLERUELO, G.; FREUNDLICH, M.; STRAUSS, J. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinin ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 116, n. 2, p. 243-247, 1990.
- 2 ALDENHÖVEL, H.B.G.; GALLENKAMP, U.; SULEMANA, C.A. Juvenile onset diabetes mellitus, central diabetes insipidus and optic atrophy (Wolfram syndrome). Neurological findings and prognostic implications. **Neuropediatrics**, Stuttgart, v. 22, p. 103-106, 1990.
- 3 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. **Muscle Nerve**, New York, p. 661-667, 1988.
- 4 ANASTASI, M.; LAURICELLA, M.; GIORDANO, C. et al. Visual evoked potentials in insulin-dependent diabetics. **Acta Diabetol. Lat.**, Milano, v. 22, p. 343-349, 1985.
- 5 AREZZO, J.C.; SCHAUMBURG, H.H.; LAUDADIO, C. Thermal sensitivity tester. Device for quantitative assessment of thermal sense in diabetic neuropathy. **Diabetes**, New York, v. 35, p. 590-592, 1986.
- 6 ARGOV, Z.; MASTAGLIA, F.L. Drug-induced peripheral neuropathies. **Br. Med. J.**, London, v. 1, p. 663-666, 1979.
- 7 ARGOV, Z.; STEINER, I.; SOFFER, D. The yield of sural nerve biopsy in the evaluation of peripheral neuropathies. **Acta Neurol. Scand.**, Copenhagen, v. 79 p. 243-245, 1989.
- 8 ARNER, P.; SJOBERG, S.; GJÖTTERBERG, M. et al. Circulating insulin-like growth factor I in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with retinopathy. **Diabetologia**, Berlin, v. 32, p. 753-758, 1989.
- 9 ASBURY, A.K.; ALDREDGE, H.; HERSHBERG, R. et al. Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinico-pathologic study. **Brain**, Oxford, v. 93, p. 555-566, 1970.
- 10 ASBURY, A.K.; ARNASON, B.G.; ADAMS, R.D. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. **Medicine**, Baltimore, v. 48, p. 173-215, 1969.

- 11 ASBURY, A.K.; JOHNSON, P.C. Diabetic neuropathy. In: . **Pathology of peripheral nerve**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1978. p. 96.
- 12 ASHBY, J.P.; FRIER, B.M. Is serum fructosamine a clinically useful test? **Diabetic Med.**, Chichester, v. 5, p. 118-121, 1988.
- 13 BARNETT, A.H.; DALLINGER, K.; JENNINGS, P. et al. Microalbuminuria and diabetic retinopathy. **Lancet**, London, v. 1, p. 53-54, 1986.
- 14 BARREIRA, A.A. Aspectos epidemiológicos das neuropatias diabéticas. **Rev. Bras. Neurol.**, Rio de Janeiro, v. 29, (suplemento 1), p. 75-85, 1991.
- 15 BARREIRA, A.A.; MARTÍNEZ Y MARTÍNEZ, M.S.; FOSS, M.C. Manifestações clínicas das polineuropatias diabéticas. **Rev. Bras. Neurol.**, Rio de Janeiro, v. 27, (suplemento 1), p. 125-165, 1991.
- 16 BEHSE, F.; BUCHTAL, F.; CARLSEN, F. Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, London, v. 40, p. 1072-1082, 1977.
- 17 BENEDETTI, A.; NOACCO, C. Juvenile diabetic cheiroarthropathy. **Acta Diabetol. Lat.**, Milano, v. 13, p. 54-67, 1976.
- 18 BIANCHI, R.; BOCCASAVIA, E.; VITTADELLO, M. et al. Sciatic nerve ATPase activity is unaffected in diabetic mutant C57BI/KS (dbb/db) mice. **Diabetes**, New York, v. 36, p. 1082-1085, 1987.
- 19 BOLTON, C.F.; GILBERT, J.J.; FHAHAN, A. et al. Polyneuropathy in critically ill patients. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, London, v. 47, p. 1223-1231, 1984.
- 20 BOULTON, A.J.; HARDISTY, C.A.; WORTH, R.C. et al. Elevated glycosylated hemoglobin in dietetic neuropathy. **Acta Diabetol. Lat.**, Milano, v. 19, p. 345-349, 1982.
- 21 BOULTON, A.J.M.; WARD, J.D. Diabetic neuropathies and pain. **Clin. Endocrinol. Metabolism**, London, v. 15, n. 4, p. 917-931, 1986.
- 22 BRADDOM, R.L.; HOLLIS, J.B.; CASTELL, D.O. Diabetic peripheral neuropathy : a correlation of nerve conduction studies and clinical findings. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, Chicago, v. 58, p. 308-313, 1977.
- 23 BRESSLER, R. Control of the blood glucose in diabetes mellitus. Is it valuable? Is it feasible? **Drugs**, New York, v. 17, p. 461-470, 1979.
- 24 BRIMIJOIN, W.S. Abnormalities of axonal transport. Are they a cause of peripheral nerve disease? **Mayo Clin. Proc.**, Rochester Mn, v. 47, p. 707-714, 1982.
- 25 BROOK, G.A.; TORRES, L.F. GOPALAKRISHNAKONE, P. et al. Effects of phospholipase of enhydrina schistosa venom

- on nerve, motor end-plate and muscle of the mouse. *Q. J. Exp. Phys.*, Cambridge Eng, v. 72, p. 571-591, 1987.
- 26 BROWN, M.J.; ASBURY, A.K. Diabetic neuropathy. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 15, p. 1-12, 1984.
 - 27 BROWN, M.J.; GREENE, D.A. Diabetic neuropathy: pathophysiology and management. In: ASBURY, A.K.; GILLIATT, R.W. **Peripheral nerve disorders**. London: Butterworths, 1984. p. 126-153.
 - 28 BROWN, M.J.; MARTIN, J.R.; ASBURY, A.K. Painful diabetic neuropathy. *Arch. Neurol.*, Chicago, v. 33, p. 164-171, 1976.
 - 29 BROWN, S.T. Neurologic examination of the older child. In: SWAIMAN, K.S. **Pediatric neurology: principles and practice**. St. Louis: The C.Z. Mosby, 1989. p. 15-33.
 - 30 BROWNLIE, M.; CERAMI, A.; VLASSARA, H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 318, n. 20, p. 131-5-1321, 1988.
 - 31 CALNAN, M.; PECKHAM, C.S. Incidence of insulin-dependent diabetes in the first sixteen years of life. *Lancet*, London, v. 1, p. 589-590, 1977.
 - 32 CASEY, E.B.; LE QUESNE, P.M. Digital nerve action potential in healthy subjects, and in carpal tunnel and diabetic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, London, v. 35, p. 612-623, 1972.
 - 33 CHARALAMPOUS, F.C. Metabolic functions of myo-inositol. VIII. Role of inositol in Na^+ - K^+ transport and in Na^+ - and K^+ -activated adenosine triphosphatase of KB cells. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 246, p. 455-460, 1971.
 - 34 CHOCHINOV, R.H.; ULLYOT, L.E.; MOORHOUSE, J.A. Sensory perception thresholds in patients with juvenile diabetes and their close relatives. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 286, p. 1233-1237, 1972.
 - 35 CHOPRA, J.S.; HURWITZ, L.J.; MONTGOMERY, D.A.D. The pathogenesis of sural nerve changes in diabetes mellitus. *Brain*, Oxford, v. 92, p. 391-418, 1969.
 - 36 CHRISTENSEN, C.K.; MOGENSEN, C.E. The course of incipient diabetic nephropathy: studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabetic Medicine*, Chichester, v. 2, p. 97-102, 1985.
 - 37 _____. Effect of antihypertensive treatment on progression of incipient diabetic nephropathy. *Hypertension*, Dallas Tx, v. 7, (suppl. 2), p. 109-113, 1985.
 - 38 CLEMENTS, R.S. Diabetic neuropathy: new concepts of its etiology. *Diabetes*, New York, v. 28, p. 604-611, 1979.
 - 39 COMI, G.; CANAL, N.; LOZZA, L. et al. Peripheral nerve abnormalities in newly-diagnosed diabetic children. *Act. Diabetol. Lat.*, Milano, v. 23, p. 69-75, 1986.

- 40 COMPAGNUCCI, P.; CARTECHINI, M.G.; BOLLI, G. et al. The importance of determining irreversibly glycosylated hemoglobin in diabetics. *Diabetes*, New York, v. 30, p. 607-612, 1981.
- 41 CONOMY, J.P.; BARNES, K.L.; CONOMY, J.M. Cutaneous sensory function in diabetes mellitus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, London, v. 42, p. 656-661, 1979.
- 42 CREMERS, C.W.R.J.; Wijdeveld, P.G.A.B.; PINCKERS, A.J.L.G. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder and other abnormalities (Wolfram syndrome). *Acta Paed. Scand.*, Stockholm, v. 1, (suppl. 264), p.1-16, 1977.
- 43 CRUZ, H.M.M.; CRUZ, J.; CASTRO, M.C.R. Influência postural e da atividade física usual sobre a excreção urinária de proteínas em doença glomerular. In: CRUZ, J.; DAVID NETO, E.; MAGALHÃES, R.L. et al. *Atualidades em nefrologia*. São Paulo : Sarvier, 1988. p. 13-18.
- 44 DAUGHADAY, W.H.; LARNER, J. The renal excretion of inositol in normal and diabetic human beings. *J. Clin. Invest.*, New York, v. 33, p. 326-332, 1954.
- 45 THE DCCT RESEARCH GROUP. The diabetes control and complications trial. Design and methodologic Considerations for the feasibility phase. *Diabetes*, New York, v. 35, p. 530-545, 1986.
- 46 _____. Factors in development of diabetic neuropathy. *Diabetes*, New York, v. 37, p. 476-481, 1988.
- 47 DONALD, M.W.; WILLIAMS ERDAHL, D.L.; SURRIDGE, D.H.C. et al. Functional correlates of reduced central conduction velocity in diabetic subjects. *Diabetes*, New York, v. 33, p. 627-633, 1984.
- 48 DORCHY, H.; NOEL, P.; KRUGER, M. et al. Peroneal motor nerve conduction velocity in diabetic children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.*, Berlin, v. 144, p. 310-315, 1985.
- 49 DORCHY, H.; TOUSSAINT, D. ; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. et al. Leakage of fluorescein: first sign of juvenile diabetic retinopathy. *Acta Paediatr. Scand.*, Stockholm, (suppl. 277), p. 47-53, 1979.
- 50 DRASH, A.L. Diabetes mellitus in childhood : a review. *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 78, p. 919-941, 1971.
- 51 _____. The control of diabetes mellitus : Is it achievable? Is it desirable? *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 88, p. 1074-1076, 1976.
- 52 _____. Diabetes mellitus in the child and adolescent. Part I. *Curr. Probl. Pediatr.*, Chicago, v. 16, n. 8, p. 417-466, 1986.

- 53 DRASH, A.L. Diabetes mellitus in the child and adolescent. Part II. **Curr. Probl. Pediatr.**, Chicago, v. 16, n. 9, p. 473-542, 1986.
- 54 DREYER, M.; RÜDIGER, H.W.; BUJARA, K. et al. The syndrome of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness, and other abnormalities (DIDMOAD-Syndrome). **Klin Wochenschr**, Berlin, v. 60, p. 471-475, 1982.
- 55 DULLAART, R.P.F.; DIKKESCHEI, L.D.; DOORENBOS, H. Alterations in serum lipids and apolipoproteins in male type I (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. **Diabetologia**, Berlin, v. 32, p. 685-689, 1989.
- 56 DYCK, P.J. Pathologic alterations of the peripheral nervous system of man. In: DICK, P.J.; THOMAS, P.K.; LAMBERT, E.H. et al. **Peripheral neuropathy**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1975. p. 296-336.
- 57 _____. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy : assessed in diabetics. **Muscle Nerve**, New York, v. 11, p. 21-32, 1988.
- 58 DYCK, P.J.; HANSEN, S.; KARNES, J. et al. Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 82, p. 2513-2517, 1985.
- 59 DYCK, P.J.; JOHNSON, W.J.; LAMBERT, E.H. et al. Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester Mn, v. 46, p. 400-431, 1971.
- 60 DYCK, P.J.; KARNES, J.; O'BRIEN, P. et al. Spatial pattern of nerve fiber abnormality indicative of pathologic mechanisms. **Am. J. Pathol.**, Philadelphia, v. 117, p. 225-238, 1984.
- 61 DYCK, P.J.; KARNES, J.L.; O'BRIEN, P. et al. The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. **Ann. Neurol.**, Boston, v. 19, p. 440-449, 1986.
- 62 DYCK, P.J.; LAIS, A.; KARNES, J.L. et al. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. **Ann. Neurol.**, Boston, v. 19, p. 425-439, 1986.
- 63 DYCK, P.J.; LOW, P.A.; SPARKS, M.F. et al. Effect of serum hyperosmolality on morphometry of healthy human sural nerve. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, Lawrence Ks, v. 39, n. 3, p. 285-295, 1980.
- 64 DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; ASBURY, A.K. et al. **Diabetic neuropathy**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1987. 322 p.
- 65 EDITORIAL. Is mumps virus an etiologic factor in juvenile diabetes mellitus? **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 86, n. 4, p. 654-656, 1975.

- 66 EDITORIAL. Control of blood glucose and diabetic vascular disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 296, n. 18, p. 1060-1063, 1977.
- 67 _____. Diabetic control and peripheral neuropathy. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester Mn, v. 58, p. 344-346, 1983.
- 68 _____. Pathology of diabetic neuropathy : new observations, new hypotheses. **Lab. Invest.**, Baltimore, v. 49, n. 5, p. 515-518, 1983.
- 69 _____. Aldose reductase inhibition : the chemical key to the control of diabetic retinopathy? **Arch. Ophthalmol.**, Chicago, v. 108, p. 1229-1231, 1990.
- 70 ELLENBERG, M. Diabetic neuropathy. **Diabetes**, New York, v. 8, n. 1, p. 21-31, 1982.
- 71 ENG, G.D.; HUNG, W.; AUGUSTO, G.P. et al. Nerve conduction velocity determinations in juvenile diabetes : continuing study of 190 patients. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, Chicago, v. 57, p. 1-5, 1976.
- 72 ENGERMAN, R.L. Pathogenesis of diabetic retinopathy. **Diabetes**, New York, v. 38, p. 1203-1206, 1989.
- 73 EWING, D.J.; CAMPBELL, I.W.; CLARKE, B.F. Mortality in diabetic autonomic neuropathy. **Lancet**, London, v. 1, p. 601-603, 1976.
- 74 _____. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. **Ann. Int. Med.**, Philadelphia, v. 92, part 2, p. 308-311, 1980.
- 75 FAGIUS, J.; BRATTBERG, A.; JAMESON, S. et al. Limited benefit of treatment of diabetic polyneuropathy with an aldose reductase inhibitor : a 24-week controlled trial. **Diabetologia**, Berlin, v. 28, p. 323-329, 1985.
- 76 FIERRO, B.; MODICA, A.; D'ARPA, A. et al. Analysis of F-wave in metabolic neuropathies : a comparative study in uremic and diabetic patients. **Acta Neurol. Scand.**, Copenhagen, v. 75, p. 179-185, 1987.
- 77 FLETCHER, M.J. A colorimetric method for estimating serum triglycerides. **Clin. Chim. Acta**, Amsterdam, v. 22, p. 393-397, 1968.
- 78 FORMAN, B.H.; GOLDSTEIN, P.S.; GENEL, M. Management of juvenile diabetes mellitus : usefulness of 24-hour fractional quantitative urine glucose. **Pediatrics**, Evanston IL, v. 53, n. 2, p. 257-263, 1974.
- 79 FOSS, M.C. Diabetes mellitus e suas complicações crônicas. **Rev. Bras. Neurol.**, Rio de Janeiro, v. 27, (suplemento 1, p. 3S-6S, 1991.
- 80 FRANCO, G. **Nutrição : texto básico e tabela de composição química dos alimentos.** Rio de Janeiro : Atheneu, 1982. 227 p.

- 81 FRANÇOIS, R.; GILLET, P. Diabete infantil e juvenil. In: JOB, J.C.; PIERSON, M. **Endocrinologia pediátrica e crescimento**. São Paulo: Manole, 1980. p. 365-412.
- 82 FRINGS, C.S.; DUNN, R.T. A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo-phosphovanillim reaction. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 53, p. 89-91, 1970.
- 83 FRY, I.K.; HARDWICK, O.; SCOTT, G.W. Diabetic neuropathy: a survey and follow-up of 66 cases. **Guy's Hosp. Rep.**, v. 111, p. 113, 1962.
- 84 GABBAY, K.H. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 288, n. 16, p. 831-836, 1973.
- 85 GABBAY, K.H.; MEROLA, L.O.; FIELD, R.A. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. **Science**, Washington, v. 151, p. 209-210, 1966.
- 86 GABBAY, K.H.; O'SULLIVAN, J.B. The sorbitol pathway in diabetes and galactosemia: enzyme and substrate localization and changes in kidney. **Diabetes**, New York, v. 17, p. 300, 1968.
- 87 GALLAI, V.; FIRENZE, C.; MAZZOTTA, G. et al. Neuropathy in children and adolescents with diabetes mellitus. **Acta Neurol. Scand.**, Copenhagen, v. 78, p. 136-140, 1988.
- 88 GAMSTORP, I.; SHELBURNE, S.A.; ENGLESON, G. et al. Peripheral neuropathy in juvenile diabetes. **Diabetes**, New York, v. 15, p. 411-418, 1966.
- 89 GENUTH, S. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. **Med. Cl. North Am.**, Philadelphia, v. 66, n. 6, p. 1191-1207, 1982.
- 90 GILL, G.; BELL, D.R. Persisting nutritional neuropathy amongst former war prisoners. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, London, v. 45, p. 861-865, 1982.
- 91 GILLON, K.R.W.; HAWTHORNE, J.N. Sorbitol, inositol and nerve conduction in diabetes. **Life Sci.**, Oxford, v. 32, p. 1943-1947, 1983.
- 92 GOLDSHER, M.; PRATT, H.; HASSAN, A. et al. Auditory brainstem evoked potentials in insulin-dependend diabetics with and without peripheral neuropathy. **Acta Otolaryngol. (Stockholm)**, v. 102, p. 204-208, 1986.
- 93 GREENE, D.A. Metabolic abnormalities in diabetic peripheral nerve: relation to impaired function. **Metabolism**, Duluth MN, v. 32, (suppl. 1), n. 7, p. 118-123, 1983.
- 94 GREENE, D.A.; BROWN, M.J.; BRAUNSTEIN, S.N. et al. Comparison of clinical course and sequential electrophysiological tests in diabetics with symptomatic poly-

- 95 GREENE, D.A.; LATTIMER, S.A. Sodium and energy-dependent uptake of myo-inositol by rabbit peripheral nerve : competitive inhibition by glucose and lack of an insulin effect. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 70, p. 1009-1018, 1982.
- 96 _____. Impaired energy utilization and Na-K-ATPase in diabetic peripheral nerve. **Am. J. Physiol.**, Bethesda Md, v. 246, p. E311-E318, 1984. (Endocrinol. Metabol. 9)
- 97 _____. Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve. **Diabetes**, New York, v. 33, p. 712-716, 1984.
- 98 _____. Recent advances in the therapy of diabetic peripheral neuropathy by means of an aldose reductase inhibitor. **Am. J. Med.**, Newton MA, v. 79, (suppl. 5A), p. 13-17, 1985.
- 99 GREENE, D.A.; LATTIMER, S.A.; SIMA, A.A.F. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 316, n. 10, p. 599-606, 1987.
- 100 GREENE, D.A.; LATTIMER, S.A.; SIMA, A.A. Are disturbances of sorbitol, phosphoinositide, and Na⁺-K⁺-ATPase regulation involved in pathogenesis of diabetic neuropathy? **Diabetes**, New York, v. 37, p. 688-693, 1988.
- 101 GREENE, D.A.; LATTIMER, S.; ULBRECHT, J. et al. Glucose-induced alterations in nerve metabolism : current perspective on the pathogenesis of diabetic neuropathy and future directions for research and therapy. **Diabetes Care**, New York, v. 8, p. 290-299, 1985.
- 102 GREENHILL, A.; GRUSKIN, A.B. Laboratory evaluation of renal function. **Pediatr. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 23, n. 4, p. 661-679, 1976.
- 103 GREGERSEN, G. Diabetic neuropathy : influence of age, sex, metabolic control, and duration of diabetes on motor conduction velocity. **Neurology**, Cleveland OH, v. 17, p. 972-980, 1967.
- 104 GREGERSEN, G.; BØRSTING, H.; THEIL, P. et al. Myoinositol and function of peripheral nerves in human diabetics. **Acta Neurol. Scand.**, Copenhagen, v. 58, p. 241-248, 1978.
- 105 GREGG, E.C. Absolute measurement of the vibratory threshold. **Arch. Neurol. Psychiatr.**, Copenhagen, v. 66, n. 4, p. 403-411, 1951.
- 106 GRIFFEY, R.H.; EATON, P.; SIBBITT, R.R. et al. Diabetic neuropathy. **Jama**, Chicago, v. 260, n. 19, p. 2872-2878, 1988.
- 107 HANSEN, S.; BALLANTYNE, J.P. Axonal dysfunction in the neuropathy of diabetes mellitus : a quantitative electrophysiological study. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, London, v. 40, p. 555-564, 1977.

- 108 HAWLEY, R.J.; KURTZKE, J.F.; ARMBRUSTMACHER, V.W. et al. The course of alcoholic-nutritional peripheral neuropathy. **Acta Neurol. Scand.**, Copenhagen, v. 66, n. 5, p. 582-589, 1982.
- 109 HINDLE, E.J.; ROSTRON, G.M.; GATT, J.A. The estimation of serum fructosamine : an alternative to glycated haemoglobin. **Ann. Clin. Biochem.**, London, v. 22, p. 84-89, 1985.
- 110 HONG, C.Z. Electrodiagnostic findings of persisting polyneuropathies due to previous nutritional deficiency in former prisoners of war. **Electromyogr. Clin. Neurophysiol.**, Louvain, v. 26, p. 351-363, 1986.
- 111 HOROWITZ, S.H. Ganglioside therapy in diabetic neuropathy. **Muscle Nerve**, New York, v. 9, p. 531-536, 1986.
- 112 HOROWITZ, S.H.; GINSBERG-FELLNER, F. Peripheral nerve responses during ischemia in the evaluation of diabetic neuropathy. **Muscle nerve**, New York, v. 1, p. 388-391, 1978.
- 113 _____. Ischemia and sensory nerve conduction in diabetes mellitus. **Neurology**, Cleveland OH, v. 29, p. 695-704, 1979.
- 114 HREIDARSSON, A.B. Acute, reversible autonomic nervous system abnormalities in juvenile insulin-dependent diabetes. **Diabetologia**, Berlin, v. 20, p. 475-481, 1981.
- 115 HULTMAN, E. Rapid specific method for determination of aldoses in body fluids. **Nature (London)**, v. 183, p. 108-109, 1959.
- 116 IRVINE, W.J.; McCALLUM, C.J.; GRAY, R.S. et al. Pancreatic-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease, and HLA type. **Diabetes**, New York, v. 26, n. 2, p. 138-147, 1976.
- 117 IZZO, K.L.; SOBEL, E.; DEMOPOULOS, J.T. Diabetic neuropathy: electrophysiologic abnormalities of distal lower extremity sensory nerves. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, Chicago, v. 67, p. 7-11, 1986.
- 118 JABBOUR, J.T.; DUENAS, D.A.; GILMARTIN, R.C. et al. **Pediatric neurology handbook**. 2. ed. New York : Medical Examination Publishing, 1976.
- 119 JAKOBSEN, J. Early and preventable changes of peripheral nerve structure and function in insulin-deficient diabetic rats. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, London, v. 42, p. 502-518, 1979.
- 120 JAKOBSEN, J.; SIDENIUS, P.; LUNDBAEK, K. Nervous system abnormality and nervous disease in diabetes. **Acta Endocrinol. (Copenh.)**, v. 94, (suppl. 238), p. 123-131, 1980.

- 121 JAMES, J.A. Proteinuria and hematuria in children : diagnosis and assessment. **Pediatr. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 23, n. 4, p. 807-816, 1976.
- 122 JASPAN, J.B.; HEROLD, K.; BARTKUS, C. Effects of sorbinil therapy in diabetic patients with painful peripheral neuropathy and autonomic neuropathy. **Am. J. Med.**, Newton MA, v. 79, (suppl. 5A), p. 24-37, 1985.
- 123 JAVITT, J.C.; CANNER, J.K.; FRANK, R.G. et al. Detecting and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. **Ophthalmology**, Philadelphia, v. 97, p. 483-495, 1990.
- 124 JAVITT, J.C.; CANNER, J.K.; SOMMER, A. Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type I diabetics. **Ophthalmology**, Philadelphia, v. 96, p. 255-264, 1989.
- 125 KÄÄR, M.-L.; SAUKKONEN, A.-L.; PITKÄNEN, M. et al. Peripheral neuropathy in diabetic children and adolescents. **Acta Paediatr. Scand.**, Stockholm, v. 72, p. 373-378, 1983.
- 126 KADOR, P.F.; KINOSHITA, J.H. Role of aldose reductase in the development of diabetes - associated complications. **Am. J. Med.**, Newton MA, v. 79, (suppl. 5A), p. 8-12, 1985.
- 127 KATZ, J. Evaluation of basic hearing functions. In: _____. **Handbook of clinical audiology**. 3. ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 1985. p. 153-235.
- 128 KENNEDY, L.; BEACOM, R.; ARCHER, D.B. et al. Limited joint mobility in type I diabetes mellitus. **Postgrad Med. J.**, Leicestershire, v. 58, p. 481-484, 1982.
- 129 KENNEDY, W.R.; NAVARRO, X.; GOETZ, F.C. et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 322, n. 15, p. 1031-1037, 1990.
- 130 KUMURA, J. Principles and pitfalls of nerve conduction studies. **Ann. Neurol.**, Boston, v. 16, n. 4, p. 415-429, 1984.
- 131 _____. **Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice**. 2. ed. Philadelphia : F.A. Davis, 1990. 680 p.
- 132 KIMURA, J.; YAMADA, T.; STEVLAND, N.P. Distal slowing of motor nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy. **J. Neurol. Sci.**, Amsterdam, v. 42, p. 291, 1979.
- 133 KLEIN, R.; KLEIN, B.E.K.; MOSS, S. et al. Proteinuria in diabetes. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 148, p. 181-186, 1988.
- 134 KRAUSE, M.V.; MAHAN, L.K. **Alimentos, nutrição e dietoterapia**. São Paulo : Roca, 1985. 1052 p.

- 135 THE KROC COLLABORATIVE STUDY GROUP. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: a preliminary multicenter trial. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 311, p. 365-372, 1984.
- 136 LAPRESLE, J. Étude anatomique des neuropathies périphériques du diabète sucré. *J. Annu. Diabetol. Hotel Dieu*, v. 9, p.101-113, 1968.
- 137 LE QUESNE, P.M.; FOWLER, C.J.; PARKHOUSE, N. Peripheral neuropathy profile in various groups of diabetics. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, London, v. 53, p. 558-563, 1990.
- 138 LEVIN, M.E.; BONIUK, I.; ANDERSON, C.B. et al. Prevention and treatment of diabetic complications. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v. 140, p. 691-696, 1980.
- 139 LLEWELYN, J.G.; THOMAS, P.K.; GILBEY, S.G. et al. Pattern of myelinated fibre loss in the sural nerve in neuropathy related to type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, Berlin, v. 31, p. 162-167, 1988.
- 140 LOW, P.A. Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*, New York, v. 10, p. 121-128, 1987.
- 141 LUDVIGSSON, J.; JOHANNESSON, G.; HEDING, L. et al. Sensory nerve conduction velocity and vibratory sensibility in juvenile diabetics. *Acta Paediatr. Scand.*, Stockholm, v. 68, p. 739-743, 1979.
- 142 MALONE, J.I.; HELLRUNG, J.M.; MALPHUS, E.W. et al. Good diabetic control: a study in mass delusion. *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 88, n. 6, p. 943-947, 1976.
- 143 MANDERSLOOT, J.G.; ROELOFSEN, B.; DEGIER, J. Phosphatidylinositol as the endogenous activator of the (Na⁺+K⁺)-ATPase in microsomes of rabbit kidney. *Biochim. Biophys. Acta*, Amsterdam, v. 508, p. 478-485, 1978.
- 144 MARCUS, J.; EHRLICH, R.; MARGARET KELLY, et al. Nerve conduction in childhood diabetes. *Can. Med. Assoc. J.*, Ottawa, v. 108, p. 1116-1119, 1973.
- 145 MAROCHI, M.L. Hemoglobina glicosilada : comparação com outros parâmetros clínicos e bioquímicos utilizados para a avaliação do controle de pacientes pediátricos com diabetes mellitus insulino dependente. Curitiba, 1984. 102 p. Tese (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.
- 146 MASER, R.E.; STEENKISTE, A.R.; DORMAN, J.S. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. *Diabetes*, New York, v. 38, p. 1456-1461, 1989.
- 147 MATHIESEN, E.R.; RØNN, B.; JENSEN, T. et al. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes*, New York, v. 39, p. 245-249, 1990.

- 148 MATHIESEN, E.R.; SAURBREY, N.; HOMMEL, E. et al. Prevalence of microalbuminuria in children with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, Berlin, v. 29, p. 640-643, 1986.
- 149 MAYER, J.H.; TOMLINSON, E.R. Prevention of defects of axonal transport and nerve conduction velocity by oral administration of myo-inositol or an aldose reductase inhibitor in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, Berlin, v. 25, p. 433-438, 1983.
- 150 MAYHEW, J.A.; GILLON, K.R.W.; HAWTHORNE, J.N. Free and lipid inositol, sorbitol and sugars in sciatic nerve obtained post-mortem from diabetic patients and control subjects. *Diabetologia*, Berlin, v. 24, p. 13-15, 1983.
- 151 McNALLY, P.G.; BURDEN, A.C.; SWIFT, P.G.F. et al. The prevalence and risk factors associated with the onset of diabetic nephropathy in juvenile-onset (insulin-dependent) diabetics diagnosed under the age of 17 years in Leicestershire 1930-1985. *Q. J. Medicine*, v. 280, p. 831-844, 1990. New Series 76.
- 152 MEDICAL RESEARCH COUNCIL. **Aids to the examination of the peripheral nervous system**; memorandum n. 45. London : Her Majesty's Stationery Office by British Crown Copyright, 1976. 64 p.
- 153 MEDORI, R.; AUTILIO-BAMGETTI, L.; JENICH, H. et al. Changes in axon size and slow axonal transport are related in experimental diabetic neuropathy. *Neurology*, Cleveland OH, v. 38, p. 597-601, 1988.
- 154 MENSER, M.A.; FORREST, J.M.; BRANSBY, R.D. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet*, London, v. 1, p. 57-60, 1978.
- 155 MOGENSEN, C.E. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients : alternatives to microalbuminuria? *Diabetes*, New York, v. 39, p. 761-767, 1990.
- 156 MOGENSEN, C.E.; CHRISTENSEN, C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 311, p. 89-93, 1984.
- 157 MOORE, S.A.; PETERSON, R.G.; FELTEN, D.L. et al. Glycogen accumulation in tibial nerves of experimentally diabetic and aging control rats. *J. Neurol. Sci.*, Amsterdam, v. 52, p. 289-303, 1981.
- 158 MORELL, B.; MEYER, M.; PORR, O. et al. Microalbuminuria and nerve conduction velocity in type-I diabetics during conventional therapy and during continuous I.V. insulin infusion. *Acta Diabetol. Lat.*, Milano, v. 21, p. 303-313, 1984.
- 159 MOSS, J.P.; MECKLER, R.J.; MOSS, W.E. Consistent, effective technique for muscle and nerve biopsy. *Am. J. Surg.*, Newton MA, v. 138, p. 736-737, 1979.

- 160 MOSS, S.E.; KLEIN, R.; KESSLER, S.D. et al. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining the severity of diabetic retinopathy. **Ophthalmology**, Philadelphia, v. 92, p. 62-67, 1985.
- 161 MOSS, S.E.; KLEIN, R.; KLEIN, B.E.D. The incidence of vision loss in a diabetic population. **Ophthalmology**, Philadelphia, v. 95, p. 1340-1348, 1988.
- 162 MOUNT, J.N. Microalbuminuria. **J. Clin. Pathology**, London, v. 22, p. 12-14, 1986.
- 163 MULINARI, A.S. **Neuropatia periférica da insuficiência renal crônica : estudo clínico, eletrofisiológico e morfológico**. Curitiba, 1977. 128 p. Tese (Professor-Titular) - Universidade Federal do Paraná.
- 164 NAJJAR, S.S.; SAIKALY, M.G.; ZAYTOUN, G.M. et al. Association of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. **Arch. Dis. Child**, London, v. 60, p. 823-828, 1985.
- 165 NATHAN, D.M.; ROSENBAUM, C.; PROTASOWICKI, V.D. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. **Diabetes Care**, New York, v. 10, p. 414-418, 1987.
- 166 NAVARRO, X.; KENNEDY, W.R.; FRIES, T.J. Small nerve fiber dysfunction in diabetic neuropathy. **Muscle Nerve**, New York, v. 12, p. 498-507, 1989.
- 167 NELLHAUS, G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and inter-racial graphs. **Pediatrics**, Evanston IL, v. 41, p. 106-114, 1968.
- 168 NOËL, P. Sensory nerve conduction in the upper limbs at various stages of diabetic neuropathy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, London, v. 36, p. 786-796, 1973.
- 169 NÓVAK, E.M. **Microdissecção de fibras do nervo gêito-femural do rato albino. Análise em condições normais e na intoxicação crônica por diclorodifeniltricloroetano (DDT)**. Curitiba, 1981. 76 p. Tese (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.
- 170 NÓVAK, E.M.; WERNECK, L.C. Comprometimento neurológico por inseticidas : estudo das manifestações crônicas em 13 casos. **Arg. Neuro-Psiquiat.**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 129-138, 1977.
- 171 NUKADA, H.; DYCK, P.J. Microsphere embolization of nerve capillaries and fiber degeneration. **Am. J. Pathol.**, Philadelphia, v. 115, p. 275-287, 1984.
- 172 OCHOA, J.; MAIR, W.G.P. The normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. **Acta Neuropath. (Berl.)**, v. 13, p. 197-216, 1969.
- 173 _____. The normal sural nerve in man. II. Changes in the axons and schwann cells due to ageing. **Acta Neuropath. (Berl.)**, v. 13, p. 217-239, 1969.

- 174 OSEI, K.; WEBER, P.A.; FALKO, J.M. Coexistence of diabetes mellitus, optic atrophy and sensorineural deafness: case report. *Ann. Ophthalmol.*, Ridgefield CT, v. 18, p. 196-198, 1986.
- 175 PARVING, H.-H.; HOMMEL, E.; MATHIESSEN, E. et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br. Med. J.*, London, v. 296, p. 156-160, 1988.
- 176 PAZ-GUEVARA, A.T.; HSU, T.-H.; WHITE, P. Juvenile diabetes mellitus after forty years. *Diabetes*, New York, v. 24, n. 6, p. 559-565, 1975.
- 177 PFEIFER, M.A. Effects of glycemic control and aldose reductase inhibition on nerve conduction velocity. *Am. J. Med.*, Newton MA, v. 79, (suppl. 5A), p. 18-23, 1985.
- 178 PIMENTEL GOMES, F. *Curso de estatística experimental*. São Paulo : Nobel, 1970. 430 p.
- 179 PIRART, J. Diabetes mellitus and its degenerative complications : a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*, New York, v. 1, p. 168-188, 1978.
- 180 PORTE, D.; HALTER, J.B. The endocrine pancreas and diabetes mellitus. In: WILLIAMS, R.H. *Textbook of endocrinology*. 6. ed. Tokyo : 1981. p. 716-843.
- 181 POSTMA, T.; STROES, J.A.P. Lipid screening in clinical chemistry. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdam, v. 22, p. 569-578, 1968.
- 182 POWELL, H.C.; MYERS, R.R. Axonopathy and microangiopathy in chronic alloxan diabetes. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, v. 65, p. 128-137, 1984.
- 183 RAFF, M.C.; ASBURY, A.K. Ischemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 279, p. 17-22, 1968.
- 184 RICHARDSON, J.E.; HAMILTON, W. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness : 3 cases of "DIDMOAD" syndrome. *Arch. Dis. Child*, London, v. 52, n. 10, p. 796-798, 1977.
- 185 RITCHIE, J.M. A note on the mechanism of resistance to anoxia and ischaemia in pathophysiological mammalian myelinated nerve. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, London, v. 48, p. 274-277, 1985.
- 186 ROBISON, W.G. Aldose reductase and diabetic neuropathy. In: COGAN, D.G., mod. Aldose reductase and complications of diabetes. *Ann. Int. Med.*, Philadelphia, v. 101, p. 82-91, 1984.
- 187 ROELOFSEN, B. The (non) specificity in the lipid-requirement of calcium and (sodium plus potassium)- tran-

- sporting adenosine triphosphatases. *Life Sci.*, Oxford, v. 29, p. 2235-2247, 1981.
- 188 ROSENBLOOM, A.L. Long-term complications of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Pediatr. Ann.*, New York, v. 12, n. 9, p. 665-685, 1983.
 - 189 ROSENBLOOM, A.L.; KOHRMAN, A.; SPERLING, M. Classification and diagnosis of diabetes mellitus in children and adolescents. *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 98, n. 2, p. 320-323, 1981.
 - 190 ROSENBLOOM, A.L.; SILVERSTEIN, J.H.; LEZOTTE, D.C. et al. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 305, p. 191-194, 1981.
 - 191 ROSENSTOCK, J.; RASKIN, P. Early diabetic nephropathy : assessment and potential therapeutic interventions. *Diabetes Care*, New York, v. 9, p. 529-545, 1986.
 - 192 SAUDEK, C.D.; EDER, H.A. Lipid metabolism in diabetes mellitus. *Am. J. Med.*, Newton MA, v. 66, p. 843-852, 1979.
 - 193 SCHMITZ, A. Microalbumest[®] : a new screening method for detecting microalbuminuria in diabetes mellitus. *Uremia Investigation*, v. 9, p. 79-84, 1985-86.
 - 194 SERVICE, F.J.; DAUBE, J.R.; O'BRIEN, P.C. et al. Effect of blood glucose control on peripheral nerve function in diabetic patients. *Mayo Clin. Proc.*, Rochester MN, v. 58, p. 283-289, 1983.
 - 195 SERVICE, F.J.; RIZZA, R.A.; DAUBE, J.R. et al. Near normoglycaemia improved nerve conduction and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia*, Berlin, v. 28, p. 722-727, 1985.
 - 196 SIDENIUS, P.; JAKOBSEN, J. Retrograde axonal transport : a possible role in the development of neuropathy. *Diabetologia*, Berlin, v. 20, p. 110-112, 1981.
 - 197 _____. Reversibility and preventability of the decrease in slow axonal transport velocity in experimental diabetes. *Diabetes*, New York, v. 31, p. 689-693, 1982.
 - 198 SIEGER, A.; SKINNER, M.W.; SHITE, N.H. et al. Auditory function in children with diabetes mellitus. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, St. Louis, v. 92, p. 237-241, 1983.
 - 199 SIMA, A.A.; BRISMAR, T. Reversible diabetic nerve dysfunction: structural correlates to electrophysiological abnormalities. *Ann. Neurol.*, Boston, v. 18, p. 21-29, 1985.
 - 200 SIMA, A.A.F.; LATTIMER, S.A.; YAGIHASHI, S. et al. Axoglial dysjunction. *J. Clin. Invest.*, New York, v. 77, p. 474-484, 1986.
 - 201 SJÖBERG, S.; GUNNARSSON, R.; GJÖTTERBERG, M. et al. Residual insulin production, glycaemic control and pre-

- valence of microvascular lesions and polyneuropathy in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, Berlin, v. 30, p. 208-213, 1987.
- 202 SMORTO, M.P.; BASMAJIAN, J.V. **Clinical electroneurography : an introduction to nerve conduction test.** 2.ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1979. p. 298.
 - 203 SNEDECOR, G.W.; COCHRAN, W.G. **Statistical methods.** 7.ed. Ames : The Iowa State University Press, 1980. 507 p.
 - 204 SOLDERS, G. Discomfort after fascicular sural nerve biopsy. *Acta Neurol. Scand.*, Copenhagen, v. 77, p. 503-504, 1988.
 - 205 SORBINIL RETINOPATHY TRIAL RESEARCH GROUP. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, Chicago, v. 108, p. 1234-1244, 1990.
 - 206 SPRITZ, N.; SINGH, A.; MARINAN, B. Metabolism of peripheral nerve myelin in experimental diabetes. *J. Clin. Invest.*, New York, v. 55, p. 1049-1056, 1975.
 - 207 STEVENS, J.C.; LOFGREN, E.P.; DYCK, P.J. Biopsy of peripheral nerves. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; LAMBERT, E.H. et al. **Peripheral neuropathy.** Philadelphia : Saunders, 1975. p. 410-422.
 - 208 SUGIMURA, K.; DYCK, P.J. Sural nerve myelin thickness and axis cylinder caliber in human diabetes. *Neurology*, Cleveland OH, v. 31, p. 1081-1091, 1981.
 - 209 SUGIMURA, K.; WINDEBANK, A.J.; NATARAJAN, V. et al. Interstitial hyperosmolarity may cause axis cylinder shrinkage in streptozotocin diabetic nerve. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, Lawrence KS, v. 39, n. 6, p. 710-721, 1980.
 - 210 TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H.; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity : British children, 1965. *Arch. Dis. Child*, London, v. 41, p. 454-471; 613-635, 1966.
 - 211 TASK FORCE ON BLOOD PRESSURE CONTROL IN CHILDREN. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987. *Pediatrics*, Evanston IL, v. 79, n. 1, p. 1-25, 1987.
 - 212 THOMAS, P.K. K ELIASSON, S.G. Diabetic neuropathy. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; LAMBERT, E.H. et al. **Peripheral neuropathy.** Philadelphia: W.B. Saunders, 1975. p. 956-981.
 - 213 THOMAS, P.K.; LASCELLES, R.G. The pathology of diabetic neuropathy. *Q. J. Med.*, v. 140, p. 489-509, 1966.
 - 214 THOMAS, P.K.; WRIGHT, D.W.; TZEBELIKOS, E. Amino acid uptake by dorsal root ganglia from streptozotocin-diabetic rats. *J. Neurol. Neurosur. Psychiatr.*, London, v. 47, p. 912-916, 1984.

- 215 TIMPERLEY, W.R.; BOULTON, A.J.M.; DAVIES-JONES, G.A.B. et al. Small vessel disease in progressive diabetic neuropathy associated with good metabolic control. *J. Clin. Pathol.*, London, v. 38, p. 1030-1038, 1985.
- 216 TOLAYMAT, A.; ROQUE, J.L.; RUSSO, L. Improvement of diabetic peripheral neuropathy with the portable insulin infusion pump. *South. Med. J.*, Birmingham AL, v. 75, n. 2, p. 185-189, 1982.
- 217 TORRES, L.F.B. **Muscle, motor end - plate and nerve in hereditary and experimental myopathies in the mouse.** Londres, 1986. 345 p. Tese (Doutorado) : University of London.
- 218 _____. Alterações da junção neuromuscular em miopatias experimentais no camundongo. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 125-133, 1989.
- 219 TORRES, L.F.B.; DUCHEN, L.W. The mutant mdx : inherited myopathy in the mouse. *Brain*, Oxford, v. 110, p. 269-299, 1987.
- 220 TRIVELLI, L.A.; RANNEY, H.M.; LAI, H.T. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *The N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 284, p. 353-357, 1971.
- 221 TUCK, R.R.; SCHMELZER, J.D.; LOW, P.A. Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. *Brain*, Oxford, v. 107, p. 935-950, 1984.
- 222 WAGNER, A.L.; BUCHTAL, F. Motor and sensory conduction in infancy and childhood : reappraisal. *Dev. Med. Child Neurol.*, Oxford, v. 14, p. 189-216, 1972.
- 223 WATKINS, P.J. Diabetic nephropathy. *Q. J. Med.*, v. 280, p. 767-769, 1990. New Series 76.
- 224 WATTS, G.F.; HODGSON, B.; MORRIS, R.W. et al. Side-room tests to screen for microalbuminuria in diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, v. 5, p. 298-303, 1988.
- 225 WILBOURN, A.J. The diabetic neuropathies. In: BROWN, W.F.; BOLTON, C.F. **Clinical electromyography.** Stoneham : Butterworth, 1987. p. 329-364.
- 226 WINDEBANK, A.J. Clinical evaluation of motor function. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; ASBURY, A.K. et al. **Diabetic neuropathy.** Philadelphia : W.B. Saunders, 1987. p. 223-236.
- 227 WINEGRAD, A.I.; GREENE, D.A. Diabetic polyneuropathy : the importance of insulin deficiency, hyperglycemia and alterations in myoinositol metabolism in its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 295, n. 25, p. 1416-1421, 1976.
- 228 VANNUCCHI, H. **Aplicações das recomendações nutricionais adaptadas à população brasileira.** São Paulo : Sociedade Brasileira de Alimentação, 1990. 155 p.

- 229 VIBERTI, G.D.; JARRET, R.J.; MAHMUD, U. et al. Micro-albuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet**, London, v. 1, p. 1430-1431, 1982.
- 230 VITAL, C.I.; VALLAT, J.M.; LE BLANC, M. et al. Les neuropathies périphériques du diabète sucré. **J. Neurol. Sci.**, Amsterdam, v. 18, p. 381-398, 1973.
- 231 YALTKAYA, K.; BALKAN, S.; BAYSAL, A.I. Visual evoked potentials in diabetes mellitus. **Acta Neurol. Scand.**, Copenhagen, v. 77, p. 239-241, 1988.
- 232 YOUNG, R.J.; EWING, D.J.; CLARKE, B.F. Nerve function and metabolic control in teenage diabetics. **Diabetes**, New York, v. 32, p. 142-147, 1983.
- 233 YOUNG, R.J.; MACINTYRE, C.C.A.; MARTYN, C.N. et al. Progression of subclinical polyneuropathy in young patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes: associations with glycaemic control and microangiopathy (microvascular complications). **Diabetologia**, Berlin, v. 29, p. 156-161, 1986.